

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE IM STUHL :
KLINISCHE BEDEUTUNG BEI 110 PATIENTEN
AUS KRANKENHÄUSERN IN MÜNCHEN**

JÜRGEN TREDUP

1985

*Diss
München
1985*

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Clostridium difficile im Stuhl:

Klinische Bedeutung bei 110 Patienten

aus Krankenhäusern in München

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Tredup

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Loeschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1985

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Definition	1
1.2. Häufigkeit	1
1.3. Epidemiologie	2
1.4. Ätiologie	3
1.5. Pathogenese	4
1.6. Klinik	5
1.7. Differentialdiagnose	6
1.8. Pathomorphose	7
1.9. Bakteriologie	8
1.10. Therapie	8
2. <u>Ziele der Arbeit</u>	11
3. <u>Methodik</u>	13
3.1. Untersuchungsmaterial	13
3.2. Stuhlkulturen	13
3.3. Erhebung der Patientendaten	14
3.3.1. Prädisposition	14
3.4. Klinische Relevanz des Clostridium difficile-Nachweises	15
3.5. Begünstigende Vortherapie bei sympto- matischen Patienten	16
3.6. Morphologische Befunde	17
3.7. Untersuchung des therapeutischen Vorgehens	17
4. <u>Ergebnisse</u>	19
4.1. Stuhluntersuchungen	19

	<u>Seite</u>
4.2.	Herkunft der Stuhlproben 19
4.3.	Demographische Daten und klinische Vorgeschichte 22
4.4.	Klinische Symptomatik 25
4.5.	Potentiell begünstigende Vortherapie 27
4.6.	Morphologische Befunde 30
4.7.	Behandlungsergebnisse 32
4.7.1.	Vancomycin vs. Metronidazol 32
4.7.1.1.	Klinische Behandlungsergebnisse 32
4.7.1.2.	Rezidive 34
4.7.1.3.	Bakteriologische Ergebnisse 37
4.7.2.	Keine spezifische Therapie 37
4.8.	Clostridium difficile bei Morbus Crohn 40
5.	<u>Diskussion</u> 43
5.1.	Zur Methodik 43
5.2.	Zu den Ergebnissen 44
5.2.1.	Klinische Bedeutung von Clostridium difficile als Infektionserreger 44
5.2.2.	Prädisposition 47
5.2.2.1.	Demographische Charakteristika 47
5.2.2.2.	Begünstigende Vortherapie 48
5.2.3.	Klinische und diagnostische Bedeutung des Erregernachweises 52
5.2.4.	Therapie und klinischer Verlauf 55
5.2.5.	Zusammenhang zwischen Clostridium difficile und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen 58
6.	<u>Zusammenfassung</u> 60

1. Einleitung

1.1. Definition

Die durch *Clostridium difficile* ausgelöste Erkrankung tritt vorwiegend unter der klinischen Symptomatologie einer akuten, fieberhaften Enterokolitis im Rahmen einer Antibiotikatherapie bei Erwachsenen (5, 21, 25, 27), seltener bei Säuglingen (10, 14) und Kleinkindern (93, 95) auf.

Das klinische Erscheinungsbild dieser Erkrankung ist seit der Einführung der Antibiotika bekannt. Angesichts mangelnder ätiogenetischer Erkenntnisse orientierte sich die Nomenklatur zunächst an den morphologischen Veränderungen und führte zu den Bezeichnungen "Antibiotika-assoziierte Kolitis" bzw. "Pseudomembranöse Kolitis", an denen im klinischen Sprachgebrauch bisher festgehalten wurde. Eine ätiogenetisch bestimmte Terminologie z.B. als "*Clostridium difficile*-Kolitis" wurde bisher nur von wenigen Autoren verwendet.

1.2. Häufigkeit

Clostridium difficile wurde erstmals im Jahre 1935 aus dem Stuhl von gesunden Neugeborenen isoliert (35), danach wiederholt in der menschlichen Darmflora nachgewiesen und gelegentlich auch bei verschiedenen extraintestinalen Infektionen gefunden, jedoch ohne daß eine charakteristische Symptomatik beschrieben wurde (82, 83). *Clostridium difficile* findet als Infektionserreger beim Menschen erst seit einigen Jahren zunehmende mikrobiologische und klinische Beachtung, nachdem seine pathogene Rolle bei der Antibiotika-assoziierten Kolitis erkannt wurde (2, 4, 22, 46). Zur Häufigkeit ätiologisch gesicherter Infektionen fehlen ausreichende Angaben.

Wie oft die Diagnose gestellt wurde, hängt sehr wesentlich

von der Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Mikrobiologen und Pathologen ab. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Zahlen zur Inzidenz der Erkrankung ist das sogenannte "Clustering" (31, 38, 74). Es wurden zeitlich und regional begrenzte Ausbrüche der Kolitis beobachtet, was offenbar mit der Epidemiologie des Erregers zusammenhängt. Außerdem sind manche Antibiotika von einer Kolitis besonders häufig gefolgt (7, 32, 87), auch werden bestimmte Patientengruppen von der Erkrankung öfter betroffen als andere (39, 43, 52, 53). Für den Kliniker ist die Feststellung wichtig, daß in den letzten Jahren besonders im englischsprachigen Schrifttum mehrfach über Krankenhausinfektionen mit *Clostridium difficile* berichtet wurde. *Clostridium difficile* zählte zu den häufigsten Erregern einer Enteritis bzw. Kolitis im Klinikmilieu (29, 64).

1.3. Epidemiologie

Die Epidemiologie der *Clostridium difficile*-Infektion ist in wesentlichen Punkten bisher ungeklärt. Unklarheit besteht bezüglich der Infektionsquellen und -wege, ebenso der Empfänglichkeit der Bevölkerung und ihres Durchseuchungsgrades. Die Zahl klinisch gesunder Träger von *Clostridium difficile* wird bei Erwachsenen in Westeuropa und Nordamerika mit 1 - 3 % der Bevölkerung angegeben (24, 59). Ganz ähnliche Zahlen ergaben sich kürzlich für den Münchner Raum, wo bei 1,9 % von 782 untersuchten Personen *Clostridium difficile* nachgewiesen wurde (77). Höhere Sätze wurden bei gesunden Neugeborenen und Kindern unter zwei Jahren gesehen. Hier werden Besiedlungsraten bis zu 50 % beschrieben (42, 83, 84). Der Grund für die geringe Enteropathogenität in dieser Altersgruppe ist nicht bekannt.

Die untere Nachweisgrenze liegt derzeit bei 100 - 1000 Bak-

terien/g Stuhl, so daß für möglich gehalten wird, daß sogar alle Menschen geringe Zahlen von *Clostridium difficile* beherbergen können.

Als mögliche Infektionsquellen kommen außer verschiedenen Tierarten (34) der Urogenitaltrakt des Menschen (33), sowie der direkte oder indirekte Kontakt zwischen gesunden und kranken keimausscheidenden Menschen in Betracht (43, 53).

Epidemiologische Bedeutung besitzt sicher die lange Überlebenszeit der Sporenform von *Clostridium difficile*; auf einem künstlich kontaminierten Fußboden waren die Clostridien noch nach 28 Wochen züchtbar (43). In verschiedenen Untersuchungen wurde der Erreger besonders in der Umgebung von an Kolitis erkrankten Patienten nachgewiesen. Als potentielle Infektionsquellen erwiesen sich vor allem die Betten, die Waschbecken und Toiletten, Bettschüsseln und Fäkalräume. Auch von den Händen des Pflegepersonals konnte *Clostridium difficile* isoliert werden (43, 53, 62, 69).

Obwohl der Erreger mit großer Wahrscheinlichkeit oral aufgenommen wird, d.h. der Magen-Darm-Trakt als Eintrittspforte anzusehen ist, konnten bisher keine Infektionen mit Sicherheit auf den indirekten oder direkten Erregerkontakt zurückgeführt werden.

1.4. Ätiologie

Clostridium difficile ist ein anaerober Sporenbildner, dessen Benennung auf die anfängliche Schwierigkeit seiner Anzucht zurückgeht. Die Pathogenität dieser Clostridien beruht auf der Bildung von Exotoxinen, von denen bisher zwei bekannt sind.

Zuerst beschrieben wurde ein Zytotoxin, heute Toxin B genannt,

das sehr stark toxisch auf verschiedene Kulturzellen (13) und im Tierversuch wirkt (48) und dem die Veränderungen an der Darmschleimhaut zugeschrieben werden.

In neueren Untersuchungen zur Pathogenese der Diarrhö wurde ein zweites Toxin gefunden, ein Enterotoxin, inzwischen Toxin A genannt, das eine starke Flüssigkeitssekretion induziert (1, 55, 85). Beide Toxine werden von toxigenen Stämmen gleichzeitig gebildet. Allerdings sind nicht alle Stämme von *Clostridium difficile* enteropathogen. In den Münchner Untersuchungen waren 47,5 % der untersuchten Stämme zur Zytotoxinbildung fähig (49).

1.5. Pathogenese

Clostridium difficile verursacht eine Kolitis vorwiegend bei antibiotisch vorbehandelten Patienten. 1977 wurde erstmals darauf hingewiesen, daß die sogenannte Antibiotika-assoziierte Kolitis durch ein zytopathogenes Clostridientoxin hervorgerufen sein könnte. In der Folge wurde *Clostridium difficile* als dieser Toxinbildner identifiziert (46, 73).

Mittlerweile besteht weltweit Einigkeit darüber, daß das Zytotoxin zusammen mit dem sekretorischen Toxin zumindest in den allermeisten Fällen Ursache der Kolitis ist. Das Zytotoxin wird bei über 90 % aller Erwachsenen mit pseudomembranöser Kolitis nach Antibiotika nachgewiesen (5, 27).

Über den pathogenetischen Mechanismus, der zur Überwucherung der Clostridien im Darm betroffener Patienten führt, ist nichts sicheres bekannt. Eine Vorstellung ist am Modell der Keimverschiebung unter Antibiotika orientiert, die bei fehlender bakterieller Konkurrenz zur selektiven Vermehrung und Toxinbildung der Clostridien im Darm führt (75, 77).

Die Entstehungswege der Erkrankung sind ebenfalls noch hypothetisch. Entweder ein bis dahin asymptomatischer Träger von *Clostridium difficile* erhält Antibiotika und der Erreger vermehrt sich selektiv, was in Einzelfällen schon beobachtet wurde (43), oder aber ein antibiotisch vorbehandelter Patient trifft auf eine Infektionsquelle, was zur Entwicklung der Erkrankung führt. Die Vorstellung des exogenen Infektionsmodus wird durch epidemiologische Daten gestützt (43, 53, 62).

Über eine antibiotika-assoziierte, morphologisch gesicherte Kolitis hinaus ist der pathogenetische Zusammenhang mit dem Nachweis des Erregers noch unklar. Bei Patienten mit Diarrhö, aber ohne Kolitis, nach Antibiotika wird *Clostridium difficile* in 10 - 20 % (5, 28) gefunden ("Antibiotika-assoziierte Diarrhö"). Ferner wurden bei 8 von 72 (11 %) stationär behandelten Patienten mit Diarrhö, aber ohne Antibiotika in der Vorgeschichte, *Clostridium difficile* gefunden (95). Auch Einzelfälle von *Clostridium difficile* induzierter pseudomembranöser Kolitis unabhängig von einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie wurden beschrieben (67, 70, 98).

1.6. Klinik

Infektionen mit *Clostridium difficile* manifestieren sich am häufigsten als akute Durchfallerkrankung nach Antibiotika bei Erwachsenen, aber auch bei Säuglingen und Kleinkindern.

Als Wegbereiter kommen fast alle antimikrobiellen Substanzen in Frage. Am häufigsten wurde sie in der Vergangenheit nach Anwendung von Lincosamiden (Clindamycin und Lincomycin), Ampicillin oder Amoxycillin und Cephalosporinen gesehen (7). Desweiteren namentlich beschrieben für Penicillin, Cloxacillin, Erythromycin, Tetracykline, Chloramphenicol,

Rifampycin und Sulfonamide (7, 27, 28, 70). Über Fälle einer Kolitis nach Metronidazol wurde nur vereinzelt berichtet. Parenterale Aminoglykoside konnten nicht sicher inkriminiert werden (7, 92). Für Clindamycin wurde ein Erkrankungsrisiko von bis zu 10 % der Behandlungsfälle angegeben (32, 87).

Meist treten die Symptome wenige Tage nach Therapiebeginn auf, können sich jedoch noch bis zu drei Wochen nach Absetzen der Antibiotika entwickeln. Leitsymptom sind wässrige, selten blutige Durchfälle, die Patienten können über abdominelle Schmerzen klagen, objektivierbar sind Entzündungszeichen wie Fieber (bis 40 ° C), Leukozytose (bis 40 000/cmm), Linksverschiebung im Differentialblutbild und hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Seltener kommen oligosymptomatische oder hochentzündliche, lebensbedrohliche Verläufe vor. Gefürchtete Komplikationen sind das toxische Megacolon, die Perforation und die Sepsis. Früher betrug die Letalität der pseudomembranösen Kolitis in kleinen Serien bis zu 50 %.

1.7. Differentialdiagnose

Die Symptome der durch *Clostridium difficile* ausgelösten Enterokolitis sind unspezifisch. Ohne Erregerisolierung bzw. Toxinnachweis ist die Abgrenzung gegenüber anderen Enterokolitiden bakterieller oder viraler Genese nicht möglich.

Hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen sind vor allem die schon genannten Antibiotika-assoziierten Diarrhöen ohne Kolitis abzugrenzen, deren Genese nicht geklärt ist (52). Sie sind nach Absetzen der Antibiotika in wenigen Tagen reversibel. Besonders schwierig ist die diagnostische Bewertung des Nachweises von *Clostridium difficile* bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, zumal die morphologischen Veränderungen wegen der chronischen Darmerkrankung oft schwie-

rig einzuordnen sind (54). Es besteht noch Unsicherheit darüber, ob das Auftreten des Erregers für einen "akuten Schub" der Erkrankung verantwortlich sein kann (94), der erregerspezifisch zu behandeln wäre (41, 57, 76).

1.8. Pathomorphologie

Der charakteristische Befund einer *Clostridium difficile*-Kolitis sind multiple, gelblich-weiße, der Schleimhaut pilzartig aufsitzende Plaques. Diese sogenannten Pseudomembranen finden sich in der überwiegenden Zahl der Fälle disseminiert im gesamten Kolon, teilweise auch im Dünndarm (54, 72). Einzelne Dickdarmabschnitte können jedoch auch ausgespart sein, insbesondere das Rektum und Sigma (39, 90). Daneben kommen uncharakteristische Bilder vor, in denen lediglich eine Rötung, Schwellung und vermehrte Verletzbarkeit der Schleimhaut mit unscharfem Gefäßmuster beobachtet wird. Eine solche uncharakteristische Kolitis kann der einzige Ausdruck einer Antibiotik-assoziierten Kolitis bleiben (52).

Grundsätzlich können pseudomembranöse Veränderungen durch unterschiedliche Noxen hervorgerufen werden, sind also ätiologisch nicht spezifisch (54). Zwar tritt die pseudomembranöse Kolitis heutzutage am häufigsten nach einer antibiotischen Therapie auf und hier im Zusammenhang mit *Clostridium difficile* bzw. seinem Zytotoxin, jedoch wurde sie auch schon lange vor der Antibiotikaära, nämlich bereits 1893 nach bauchchirurgischen Eingriffen beschrieben (vgl. 72). Bis zur Aufklärung der Clostridienätiologie galten Schleimhautschädigungen im Rahmen einer Urämie, einer Schwermetallvergiftung, einer Zytostatikatherapie oder einer nicht okklusiven Ischämie als Ursachen der pseudomembranösen Kolitis (54). Heute kann nicht ausgeschlossen werden, daß *Clostridium difficile* hier unerkannt wirksam geworden ist (49). Wie

Clostridium difficile können möglicherweise auch *Staphylococcus aureus* unter Antibiotika sowie Shigellen und Amöben das gleiche morphologische Bild erzeugen (8, 66).

1.9. Bakteriologie

Die bakteriologische Diagnostik stützt sich auf den kulturellen Nachweis von *Clostridium difficile* im Stuhl und auf Verfahren zur Bestimmung des Zytotoxins im keimfreien Stuhlfiltrat. Der Erreger kann unter anaeroben Bedingungen auf verschiedenen Nährböden angezüchtet werden, wobei heute ein Selektivnährboden, der Cefoxitin und Cycloserin zur Unterdrückung der Begleitflora und Fruktose und Neutralrot als Indikatorsystem enthält, bevorzugt angewendet wird (24).

Für die von *Clostridium difficile* gebildeten Exotoxine ist auf breiter Basis bisher nur das Zytotoxin bestimmt worden. Der Nachweis wird als Neutralisationsversuch an Zellkulturen im Stuhl durchgeführt. Dabei wird der charakteristische zytotoxische Effekt in Zellkulturen durch Antitoxin gegen *Clostridium sordellii* oder spezifisch gegen *Clostridium difficile* neutralisiert (2, 46). Für die schnelle Diagnostik wurde der Toxinnachweis mittels Gegenstromelektrophorese angewandt (78), dessen Spezifität allerdings immer wieder angezweifelt wurde (vgl. 77).

1.10. Therapie

Bei allen Verläufen soll eine symptomatische Therapie zur Beseitigung der Exsikkose und Korrektur des Säure-Basen-Haushalts frühzeitig einsetzen. Antibiotika als wesentlicher Faktor in der Pathogenese sollen abgesetzt werden. Falls dies nicht möglich scheint, soll auf solche Antibiotika umgewechselt

werden, die wie Metronidazol oder Aminoglykoside selten oder nie eine Clostridium difficile-Kolitis begünstigen (52). Nach verschiedenen Autoren zeigen diese Maßnahmen in leichteren Fällen ein Sistieren der Durchfälle innerhalb von 2 - 28 Tagen nach Absetzen der Antibiotika (18, 58, 60, 81).

Als spezifisches Therapeutikum gilt orales Vancomycin, gegen das alle isolierten Stämme von Clostridium difficile in vitro hochempfindlich sind (26). Mit der oralen Vancomycingabe werden nach 2g/die extrem hohe Konzentrationen im menschlichen Stuhl beobachtet (89), die weit über den in vitro erforderlichen Konzentrationen für Clostridium difficile liegen. Dementsprechend wurden auch niedrigere Dosen, nämlich 4 x 125 mg p.o. täglich klinisch mit Erfolg in einer kontrollierten Studie angewendet (40). Bis auf wenige Ausnahmen wurden alle Patienten innerhalb von 5 - 10 Tagen frei von Clostridium difficile und Zytotoxin. Parallel dazu besserte sich die Kolitis klinisch und endoskopisch (40). Allerdings traten nach Absetzen von Vancomycin bis zu 14 % Rezidive auf (6, 81, 86).

Metronidazol ist ebenfalls in vitro gegen Clostridium difficile wirksam (19) und wurde in der Therapie der Antibiotika-assoziierten Kolitis in einer kleineren unkontrollierten Studie (12) und im Vergleich mit Vancomycin an einem großen randomisierten Patientenkollektiv (86) untersucht. In der kontrollierten Studie wurde Metronidazol (4 x 250 mg p.o.) gegenüber Vancomycin (4 x 500 mg p.o.) geprüft. Unter Vancomycin gab es keinen, unter Metronidazol zwei Therapieversager (5 %), während Rezidive nach Vancomycin häufiger waren (12 % vs. 5 %). Die Untersucher (12, 86) kamen zu dem Schluß, daß beide Mittel gleichwertig seien.

Der Einsatz von Metronidazol in der Behandlung der Clostridium

difficile induzierten Kolitis wird jedoch kontrovers diskutiert, da diese Substanz selbst im Verdacht steht, die Erkrankung auszulösen (68, 79, 92), was durch seltene Fälle einer Resistenz erklärt wird (52).

2. Ziele der Arbeit

Sowohl die Untersuchungen am Menschen als auch die tierexperimentellen Arbeiten zu diesem Thema stammen vorwiegend aus den USA und England. Die Labordiagnose von *Clostridium difficile* und des Toxins ist relativ aufwendig, so daß es, abgesehen von einer epidemiologischen Studie von Loeschke und Mitarbeitern (53), in Deutschland keine systematischen Untersuchungen hierzu gibt. Da man davon ausgehen kann, daß die *Clostridium difficile*-Kolitis weltweit verbreitet ist, wird sie bei uns vermutlich noch zu selten diagnostiziert. Vergleichbare Zahlen, die die Häufigkeit der Erkrankung und die Verbreitung des Erregers bei uns widerspiegeln, lagen bisher nicht vor.

Die Erkenntnis, daß die Antibiotika-assoziierte-Kolitis eine Toxinerkrankung ist, hat dazu geführt, daß die Diagnose vorzugsweise auf die Ausscheidung des neutralisierbaren Zytotoxins gegründet wurde. Allerdings ist der Zytotoxintest ein Verfahren, das in vielen Labors nicht durchgeführt werden kann und als noch ungenügend standardisiert gilt (77). Hingegen hat die Entwicklung von Selektivnährböden die Isolierung des Toxinbildners erleichtert. Der Gebrauch dieser Technik hat gezeigt, daß *Clostridium difficile* in fast allen Stuhlproben, die das Zytotoxin enthielten, nachgewiesen werden konnte (2, 46).

Unter Verwendung dieses Mediums wurde in unserem Labor erstmals im August 1980 *Clostridium difficile* im Stuhl eines 53-jährigen Patienten nachgewiesen, der unter der Therapie einer chronischen Nebenhodenentzündung mit Oxacillin an einer pseudomembranösen Kolitis erkrankt war. Dieser Fall war mit Beginn des Jahres 1981 Ausgangspunkt einer gezielten Suche nach *Clostridium difficile* in Stuhlproben des mikrobiologischen Routinelabors. In der vorliegenden Arbeit wer-

den die Ergebnisse dieser Stuhluntersuchungen unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. Aus der Inzidenz von *Clostridium difficile* in den Routinestuhlproben sollte ein Überblick gewonnen werden über die Größenordnung, in der der Erreger bei uns zu erwarten ist.
2. Weiteres Ziel dieser Arbeit war, dem Nachweis von *Clostridium difficile* andere Patientendaten gegenüberzustellen und damit potentielle Risikofaktoren herauszuarbeiten, die die Kolonisation mit *Clostridium difficile* begünstigt haben könnten.
3. Besonderes Augenmerk galt dabei der antibiotischen Vortherapie.
4. Die klinische Relevanz eines positiven Erregerbefundes sollte gewertet werden, insbesondere anhand der verfügbaren endoskopischen Befunde.
5. Die Wirksamkeit des therapeutischen Vorgehens sollte beurteilt werden.

Teile aus der vorliegenden Arbeit wurden bereits diskutiert und veröffentlicht (51).

3. Methodik

3.1. Untersuchungsmaterial

Im mikrobiologischen Labor des Max von Pettenkofer Instituts der Universität München, Außenstelle Großhadern (Leiter: Prof. Dr. G. Ruckdeschel), wurden im Zeitraum vom 1.1.1981 - 31.3.1982 Stuhlproben von 1150 Patienten auf *Clostridium difficile* untersucht. Das Untersuchungsmaterial stammte aus Routineeinsendungen der Münchner Universitätskliniken, sieben anderer Kliniken im Stadtbereich und niedergelassenen Ärzten.

Für Stuhlproben von Patienten, die nicht im Klinikum Großhadern behandelt wurden, war in der Regel speziell die Untersuchung auf *Clostridium difficile* angefordert. In den ersten neun Monaten des Beobachtungszeitraumes wurde nur auf spezielle Anforderung, bei den Routinestuhlproben nicht lückenlos nach dem Erreger gesucht. Ab Oktober 1981 waren im Labor die Voraussetzungen dafür gegeben, von jeder Stuhlprobe eine Kultur auf *Clostridium difficile* anzulegen. Vom 1.10.1981 - 31.3.1982 wurden 873 aufeinanderfolgende Stühle von 536 Patienten auf *Clostridium difficile* untersucht. Aus dieser Gruppe wurde die Inzidenz des Erregers in Routinestuhlproben bestimmt.

3.2. Stuhlkulturen

Von allen Stuhlproben wurden Kulturen auf Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Staphylokokken und Campylobakter unter Verwendung etablierter mikrobiologischer Nachweismethoden angelegt.

Für die Isolierung von *Clostridium difficile* wurden die Proben auf Cefoxitin-Cycloserin-Fruktose- Agar ausgestrichen

(24). Auf diesem Selektivagar wächst *Clostridium difficile* in flachen, weißlichen Kolonien mit sehr fransigen Rändern, die im langwelligen UV-Licht fluoreszieren. Die weitere Differenzierung verdächtiger Kolonien erfolgte anhand des gaschromatographischen Fettsäureprofils (78).

Die untere Nachweisgrenze lag bei einer Keimzahl von ca. 10^3 /g Stuhl.

3.3. Erhebung der Patientendaten

Alle positiven *Clostridium difficile*-Befunde wurden registriert und nach den verschiedenen Kliniken, in denen die Patienten beim Nachweis von *Clostridium difficile* behandelt wurden, aufgelistet. Anfangs wurde methodisch so vorgegangen, daß der einsendende Arzt einen Fragebogen erhielt, der neben den personenbezogenen Daten Fragen nach den Grunderkrankungen, der Vorbehandlung (Antibiotika, Zytostatika, Steroide, Immunsuppressiva), den Symptomen einer Enterokolitis einschließlich Laboruntersuchungen, dem diagnostischen (Endoskopie, Röntgen) und therapeutischen Vorgehen enthielt. Im Laufe der Fragebogenaktion wurden allerdings Schwierigkeiten offenbar, die die Vollständigkeit der Patientendaten nicht gewährleisteten. U.a. waren einige Patienten schon vor Eintreffen der Fragebogen verlegt worden, bei anderen war die Behandlung zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Die Vielzahl der Kliniken - es waren 23 - erschwerte dabei eine wirksame Koordination. Daraus ergab sich die Konsequenz, die für diese Studie notwendigen Daten retrospektiv in den Krankenunterlagen einzusehen.

3.3.1. Prädisposition

Für die Untersuchung möglicher Risikofaktoren, die eine

Kolonisation mit *Clostridium difficile* begünstigt haben könnten, wurde neben dem Alter und Geschlecht des Patienten den assoziierten Erkrankungen nachgegangen, die unter folgenden Aspekten in sechs Gruppen zusammengefaßt wurden: Erkrankungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts, cardiovasculäre Leiden, maligne Erkrankungen, Infektionen und Diabetes mellitus. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden unter Verwendung aller verfügbaren Daten gesondert ausgewertet.

Die Anzahl der Diagnosen pro Patient wurde notiert und eine Einschätzung der Schwere der Grunderkrankung retrospektiv vorgenommen. Dabei wurden klinische (Intensivbehandlung, Multimorbidität, cardiovasculärer oder septischer Schock) und pathologische (Malignität) Gesichtspunkte berücksichtigt. Der aktuelle Grund der Krankenhausbehandlung - medizinisches oder chirurgisches Leiden - wurde durch die Auflistung größerer chirurgischer Eingriffe ergänzt, die vor dem Nachweis von *Clostridium difficile* durchgeführt worden waren. Eine Mischinfektion mit anderen pathogenen Darmerregern wurde ebenfalls berücksichtigt.

3.4. Klinische Relevanz des *Clostridium difficile*-Nachweises

Das breite Spektrum der Krankheitsäußerungen wurde auf die führenden Symptome der Enterokolitis zusammengefaßt. Die Zusammenstellung der Symptomatik erfolgte nach Durchsicht der Kurvenblätter und Routinelaboruntersuchungen. Die Aussage wird dabei durch die Sorgfalt der Befragung nach Symptomen, besonders der Stuhlanamnese und deren Dokumentation begrenzt. Diarrhö wurde definiert als wenigstens vier ungeformte Stühle pro Tag für mindestens 48 Stunden. Allerdings war die Stuhlkonsistenz nicht durch ein einheitliches Symbol in den Kurvenblättern charakterisiert, so daß in Einzelfällen nur von der Häufigkeit der Stuhlentleerungen auf ein verändertes

Stuhlverhalten rückgeschlossen werden mußte. In diesem Zusammenhang wurde bei stationären Patienten anhand des Anamnesebogens nachgeprüft, ob die Durchfälle schon vor Aufnahme ins Krankenhaus bestanden oder sich erst im Verlauf der stationären Behandlung entwickelten.

Makroskopische Blutbeimengungen im Stuhl wurden unter Berücksichtigung anderer Blutungsursachen gewertet, abdominelle Schmerzen und Erbrechen notiert, soweit sie dokumentiert waren. Fieber über 38°C und eine Leukozytose über 30000/cmm wurden festgehalten.

3.5. Begünstigende Vortherapie bei symptomatischen Patienten

Im folgenden wurde bei den symptomatischen Patienten einer antimikrobiellen Vortherapie nachgegangen, die möglicherweise in Bezug zur Durchfallsymptomatik zu setzen war. Hierunter wurden antibakterielle Substanzen und Medikamente gegen Pilze und Parasiten zusammengefaßt. Es wurden alle antimikrobiellen Substanzen berücksichtigt, die im Zeitraum von sechs Wochen vor Auftreten der Durchfälle verabreicht wurden. Im gleicher Weise wurde die Behandlung mit Zytostatika kontrolliert. Darüberhinaus wurde der Einsatz von Kortikosteroiden und immunsuppressiven Substanzen in der Vortherapie vermerkt. Die einzelnen antibakteriellen Substanzen wurden nach der Häufigkeit ihrer Anwendung aufgelistet. Es wurde berücksichtigt, ob sie allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt waren. Die parenteral applizierten Aminoglykoside wurden von der Endauswertung ausgenommen, da ihre Beteiligung bei der *Clostridium difficile* induzierten Diarrhö oder Kolitis bisher nicht sicher belegt werden konnte (7). Diese Maßnahme sollte den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher ermöglichen, die parenterale Aminoglykoside ebenfalls nicht berücksichtigten (7, 27).

3.6. Morphologische Befunde

Für die Bewertung der morphologischen Befunde wurden, soweit in dem betreffenden Zeitraum durchgeführt, Ergebnisse endoskopischer Untersuchungen (Sigmoidoskopie, Koloskopie), radiologische Bariumkontraststudien von Dünn- oder Dickdarm und Autopsieprotokolle herangezogen.

Eine pseudomembranöse Kolitis wurde diagnostiziert, wenn Schleimhautplaques im Sinne von Pseudomembranen beobachtet wurden. Ulceröse, hämorrhagische, fibrinöse und andere entzündliche Darmschleimhautveränderungen wurden als uncharakteristische Kolitis zusammengefaßt und, soweit von den einzelnen Untersuchern vorgenommen, von M. Crohn-charakteristischen Veränderungen unterschieden.

Bei als unauffällig beschriebenen Endoskopiebefunden wurde die Einsichtstiefe vermerkt.

3.7. Untersuchung des therapeutischen Vorgehens

Zur Untersuchung des therapeutischen Vorgehens wurde der klinische Verlauf bei Patienten mit Diarrhö bzw. Kolitis anhand der Kurvenblätter verfolgt. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Behandlungsprinzipien (siehe 1.9.) erfolgte die Protokollierung getrennt für Patienten, die mit Vancomycin oder Metronidazol behandelt wurden und für die Kranken, die keiner spezifischen Therapie zugeführt wurden.

Für Vancomycin und Metronidazol wurde die Anzahl der Behandlungen vermerkt und ihre klinischen und bakteriologischen Ergebnisse miteinander verglichen.

Als orientierendes Maß für die Schwere der Erkrankung, die

mit einer der beiden Substanzen behandelt wurde, wurden morphologische Befunde herangezogen und in Relation zur jeweils bevorzugten Therapie gesetzt. Die Tage von Beginn der Behandlung bis zum Sistieren der Durchfälle (weniger als drei geformte Stühle pro Tag) wurde notiert. Behandlungs- mißerfolge ("Therapieversager") wurden konstatiert, wo entweder auf das jeweils andere Antibiotikum umgewechselt wurde oder die Durchfälle über einen Zeitraum von drei Wochen nach Therapiebeginn persistierten. Die Therapiedauer wurde in diesen Fällen kontrolliert.

Rezidive wurden vermerkt. Sie waren definiert als Wiederauftreten von Durchfällen (mindestens vier ungeformte Stühle über wenigstens 48 Stunden) nach erfolgreicher Behandlung mit Vancomycin bzw. Metronidazol mindestens über sieben Tage. Die diagnostischen Kriterien für die Rezidive waren erneute Durchfälle mit Nachweis von *Clostridium difficile* im Stuhl und/oder eine endoskopisch nachgewiesene Kolitis. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Nachweis von anderen pathogenen Darmerregern wurden hierbei ausgeschlossen, da die Differentialdiagnose hier nur schwer geführt werden kann.

Stuhluntersuchungen auf *Clostridium difficile*, die nach Abschluß der Behandlung durchgeführt wurden, sollten Aufschluß darüber bringen, in wie vielen Fällen der Erreger durch Vancomycin bzw. Metronidazol eliminiert werden konnte.

Bei Patienten, die keine spezifische Therapie erhielten, wurde der spontane Verlauf der Erkrankung ebenfalls retrospektiv nachvollzogen. Hierbei wurde besonders berücksichtigt, ob antimikrobielle Mittel nach Auftreten der Durchfallsymptomatik weitergegeben wurden. Maß für die Reversibilität war auch hier das Sistieren der Durchfälle.

4. Ergebnisse

4.1. Stuhluntersuchungen

In dem auf 15 Monate festgelegten Beobachtungszeitraum wurde bei 122 von 1150 untersuchten Patienten *Clostridium difficile* im Stuhl nachgewiesen, also in 10,6 % (Abb. 1). Die Inzidenz von *Clostridium difficile* in Routinestuhlproben konnte für den Zeitraum eines halben Jahres bestimmt werden, in dem 873 aufeinanderfolgende Stühle von 536 Patienten untersucht wurden. Bei 45 Patienten wurde der Erreger nachgewiesen. Dieses Ergebnis entspricht eine *Clostridium difficile*-Isolationsrate bei routinemäßig untersuchten Patienten von 8,3 %. Dieser Prozentsatz lag etwas höher (12,5 %), wenn der Erreger auf Anforderung gesucht wurde.

Bei 110 von 122 *Clostridium difficile*-positiven Patienten konnten die Krankenunterlagen eingesehen werden. Daten von sieben dieser Patienten wurden schon im Rahmen einer epidemiologischen Parallelstudie (17) ausgewertet, in der die Häufung von Erkrankungen durch *Clostridium difficile* auf einer Intensivstation untersucht wurden.

Bei 7 von 110 Patienten (6,3 %) wurden neben *Clostridium difficile* noch andere pathogene Darmerreger nachgewiesen. Davon hatten sechs Patienten eine Mischinfektion mit *Salmonellen*, in einem Fall wurden *Lamblien* im Stuhl nachgewiesen. Bei diesem und einem weiteren Patienten war zusätzlich die *Amöbenserologie* positiv, ein parasitologischer Befund lag in beiden Fällen nicht vor.

4.2. Herkunft der Stuhlproben

In Tab. 1 sind die Kliniken aufgeführt, in denen die Patien-

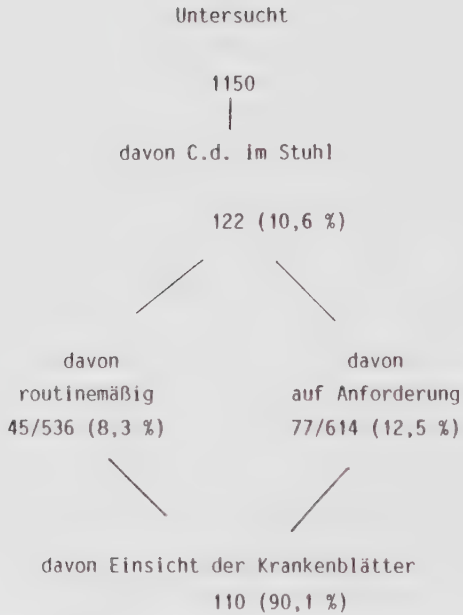


Abb. 1: Untersuchungsergebnisse bei 1150 Patienten
vom 1.1.1981 - 31.3.1982.
C.d. = Clostridium difficile

Tab. 1: 122 Patienten mit Nachweis von C.d. im Stuhl
aufgeteilt nach Kliniken

Klinik	Zahl der Patienten mit Nachweis von C.d. im Stuhl
Medizinische A*	15
Medizinische B*	15
Medizinische C*	26
Medizinische D*	14
Medizinische E	4
Medizinische F	2
Medizinische G,H,I	3
Chirurgische *	12
Gynäkologische A*,B*	7
Kinder*	5
Neurochirurgische*	4
Herzchirurgische A*,B	2
Anästhesie*	4
Urologische A*,B*	4
HNO*	2
Neurologische*	1
Orthopädische*	1
Dermatologische*	1

* Bereich der Universitätskliniken München

ten zum Zeitpunkt des Clostridium difficile-Nachweises behandelt wurden, sechs davon ambulant. In den von niedergelassenen Ärzten eingesandten Stuhlproben konnte Clostridium difficile nicht nachgewiesen werden.

Mit 79 Einsendungen stammten fast 2/3 der Clostridium difficile positiven Fälle aus medizinischen Kliniken, das übrige Drittel umfaßt Patienten der Chirurgie (12), der Gynäkologie (7) und der Pädiatrie (5) sowie Einzelfälle aus acht weiteren Fachgebieten.

4.3. Demographische Daten und klinische Vorgeschichte

Eine Übersicht über Altersverteilung und Geschlecht der 110 Patienten findet sich in Tab. 2. Von einer Clostridium difficile-Infektion waren Patienten jeden Lebensalters betroffen. Die Patienten waren zwischen 4 Tage und 88 Jahre alt. 71 Patienten (64,5 %) waren über 40 Jahre alt. Das Verhältnis männlich zu weiblich war in jeder Altersgruppe annähernd ausgeglichen, was auch der Zahl von insgesamt 53,6 % weiblicher Patienten entspricht. Bei der Zusammenstellung der assoziierten Erkrankungen fällt auf, daß in vielen Fällen zwei und mehr Diagnosen gestellt wurden. Bei den über 50-jährigen ist die Multimorbidität kennzeichnend. Hier wird auch deutlich, daß schwerkranke Patienten in erhöhtem Maße gefährdet sind, an einer Clostridium difficile-Infektion zu erkranken. Bei 89 Patienten (81 %) wurden die Grunderkrankungen als schwer eingestuft.

In Tab. 3 sind die Vorerkrankungen aufgeführt. Signifikant hoch, mit 61 von 110 Fällen, war die Zahl der Patienten, die an vorbestehenden Infektionen litten. Die Infektion war in den meisten Fällen komplizierend zu einer vorbestehenden Grunderkrankung hinzugetreten und war der Grund für eine

Tab. 2: Altersverteilung, Geschlecht, Anzahl der Diagnosen und Schwere der Grunderkrankung bei 110 Patienten mit Nachweis von C.d. im Stuhl

Alter	Geschlecht				Zahl der Diagnosen				Klinische Einschätzung				Gesamt	
	♂		♀		eine		mehrere		leicht		schwer		n	%
J	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
1	1	0.9	3	2.7	2	1.8	2	1.8	2	1.8	2	1.8	4	3.6
1-10	2	1.8	-	-	2	1.8	-	-	-	-	2	1.8	2	1.8
11-20	3	2.7	4	3.6	3	2.7	4	3.6	1	0.9	6	5.4	7	6.4
21-30	8	7.3	6	5.4	7	6.4	7	6.4	4	3.6	10	9.1	14	12.7
31-40	2	1.8	10	9.1	5	4.6	7	6.4	7	6.4	5	4.6	12	11.0
41-50	8	7.3	10	9.1	8	7.3	10	9.1	3	2.7	15	13.6	18	16.4
51-60	12	11.0	11	10.0	6	5.4	17	15.5	3	2.7	20	18.2	23	20.9
61-70	9	8.2	5	4.6	5	4.6	9	8.2	-	-	14	12.7	14	12.7
71-80	6	5.4	7	6.4	2	1.8	11	10.0	1	0.9	12	11.0	13	11.8
80	-	-	3	2.7	-	-	3	2.7	-	-	3	2.7	3	2.7
	51	46.4	59	53.6	40	36.4	70	63.6	21	19.0	89	81.0	110	100.0

Tab. 3: Assoziierte Erkrankungen und Operationen
bei 110 Patienten vor Nachweis von C.d. im Stuhl

	Zahl der Patienten
medizinische Behandlung	77
chirurgische Behandlung	33
<u>Vorerkrankungen:</u>	
Infektionen	61
gastrointestinal	33
maligne	32
urogenital	29
cardiovascular	23
Diabetes	6
<u>operativer Eingriff:</u>	
gastrointestinal	15
urogenital	8
orthopädisch	5
cardiovascular	4
otolaryngologisch	1

antimikrobielle Therapie. In 33 Fällen war hier der Gastrointestinal-Trakt betroffen. Bei 32 Patienten (29 %) lag eine maligne Erkrankung vor, die in der Hälfte der Fälle zytostatisch behandelt wurde.

Prädisponiert scheinen auch Patienten nach operativen Eingriffen zu sein. Bei 33 Patienten wurde der Erreger in der postoperativen Phase nachgewiesen, in fast der Hälfte der Fälle nach einem bauchchirurgischen Eingriff.

4.4. Klinische Symptomatik

Bei 91 dieser Patienten (83 %) war die klinische Symptomatik mit einer Kolitis vereinbar (Tab. 4), d.h. es bestanden mindestens Durchfälle mit Entleerungen zwischen 4 - 10 pro Tag, in einigen Fällen waren auch über 30 Stuhlentleerungen pro Tag belegt. Die Durchfälle enthielten bei 21 Patienten Blutbeimengungen, eine Zahl, die auch unter Berücksichtigung anderer Blutungsursachen sehr hoch ist. Neben den Durchfällen prägten abdominelle Schmerzen das Beschwerdebild. Erbrechen trat selten auf. Die Entzündungszeichen waren in vielen Fällen ausgeprägt, mit Temperaturen über 38⁰ C und Leukozytose über 30000/cmm.

Bei 80 % der Patienten traten die Durchfälle erst im Verlauf des Klinikaufenthalts auf.

Bei 15 Patienten (13,6 %) waren keine Durchfälle dokumentiert. Das Fehlen von Durchfällen allein erlaubt es allerdings nicht, diese Patienten als asymptomatische Träger einzuordnen. Zwar gelten Durchfälle unterschiedlicher Ausprägung als Leitsymptom der Kolitis, doch wurden auch Verläufe beschrieben, die nur diskrete Hinweise auf eine intestinale Erkrankung gaben (56).

Tab. 4: Klinische Symptomatik verbunden mit dem Nachweis von C.d. im Stuhl bei 110 Patienten

Klinische Symptome	gesichert	nicht vermerkt	keine
Durchfälle (davon makrosk. blutig)*	91 (83 %) (21)	4	15
Fieber über 38 ⁰ C	38 (34 %)	4	68
Leukozytose	47	11	52
Abdominalschmerz	26	57	27
Erbrechen	4	-	106

* Davon 3 mit anderen gesicherten Blutungsquellen (Ösophagus-varizenblutung), 2 mit Thrombopenie unter 30 000/cmm.

4.5. Potentiell begünstigende Vortherapie

Tab. 5 zeigt, daß in 72 von 91 Fällen, in denen eine Durchfallsymptomatik dokumentiert war, ein möglicher Bezug zur Vorbehandlung herzustellen ist. Von ihnen hatten 70 (77,9 %) zuvor sicher antimikrobielle Mittel erhalten. 47 davon waren nur mit Substanzen dieser Stoffgruppe behandelt worden, 23 hatten zusätzlich Kortikosteroide, Zytostatika und Immunsuppressiva erhalten. Somit wurden bis auf zwei Patienten, die ausschließlich mit Zytostatika bzw. Kortikosteroiden behandelt waren, bei allen anderen vorbehandelten Patienten Substanzen eingesetzt, die in der Gruppe mit antimikrobieller Aktivität zusammengefaßt sind. Sie sind in der Tab. 6 nach der Häufigkeit ihrer Anwendung aufgeführt. Die mit Abstand am häufigsten verabreichten Antibiotika waren Penicilline und Cephalosporine, zumeist in Kombination mit anderen Antibiotika. Auch als Monotherapie (oder in Kombination mit parenteralen Aminoglykosiden) stellen diese beiden Substanzen zusammen 86 %. Davon erhielten vier Patienten ausschließlich Piperacillin, zwei Mezlocillin, zwei Oxacillin und einer Dicloxacillin. Bei den Cephalosporinen waren in drei Fällen Cefotaxim, in zwei Fällen Cefalexin und in je einem Fall Cefamandol, Cefuroxim und Cefoxitin vorausgegangen. Zwei Patienten mit einem Morbus Crohn waren mit Salazosulfapyridin behandelt worden. Bei einem Patienten war präoperativ eine Darmspülung mit Metronidazol durchgeführt worden. Postoperativ entwickelte er massive Durchfälle, aus den Clostridium difficile isoliert wurde.

Lincosamide waren nur in drei Fällen vertreten und dann in Kombination mit Penicillinen und Cephalosporinen.

Bei insgesamt 17 Patienten waren die Durchfälle nicht mit einer antibiotischen Therapie assoziiert (Tab. 5). Davon waren zwei Patienten mit anderen potentiell begünstigenden

Tab. 5: Potentiell begünstigende Vorbehandlung bei 91 Patienten mit C.d. und Kolitis oder Diarrhö

Vorbehandlung	Zahl der Patienten mit Nachweis von C.d. im Stuhl	
A. Mit nur einer Stoffgruppe		
Antimikrobielle Substanzen	47*	} 49
Steroide	1	
Zytostatika	1	
B. Mehrere in Kombination		
Antimikrobielle Substanzen und Steroide	7*	} 23
Antimikrobielle Substanzen und Zytostatika	6*	
Antimikrobielle Substanzen und Zytostatika und Steroide	5*	
Antimikrobielle Substanzen und Steroide und Immunsuppressiva**	5*	
C. Keine		15
D. Unbekannt		4
Gesamt	72	91

* Antimikrobielle Substanzen gesamt: 70/91 = 77.9 %

** Azathioprin (4), Antilymphozytenserum (2), Cyclosporin A (1)

Tab. 6: Antimikrobielle Substanzen als Vorbehandlung
bei 70 Patienten mit C.d. im Stuhl und
Kolitis oder Diarrhö

Substanzgruppe	Patienten behandelt	
	in Kombi- nation	als Mono- therapie*
Penicilline	45	12
Cephalosporine	37	8
Antimykotika	16	0
Metronidazol	10	1
Cotrimoxazol	6	0
Neomycin	6	0
Tetracycline	3	0
Colistin	3	0
Erythromycin	3	0
Lincosamide	3	0
Salazosulfapyridin	3	2
Chloramphenicol	2	0
Pipemidsäure	1	0
Tiabendazol	1	0
Tetroxoprim-Sulfadiazin	1	0

* Parenteral gegebene Aminoglycoside
nicht berücksichtigt

Medikamenten vorbehandelt worden. In einem Fall waren nur Kortikosteroide als Langzeittherapie eines Morbus Crohn vorausgegangen. Im anderen Fall entwickelte ein Patient mit metastasierendem Hodentumor unter der Zytostatikatherapie mit Cisplatin, Actinomycin D und Etoposid eine schwere Kolitissymptomatik.

Mit 15 Patienten (16 %) war die Zahl der Fälle sehr hoch, in denen weder Antibiotika noch eine andere als begünstigend geltende Therapie der enteritischen Symptomatik vorausgegangen war. Bei drei von diesen Patienten bestand eine Mischinfektion mit anderen pathogenen Darmerregern. Bei zwei Patienten lagen sogar endoskopische Befunde vor, die eine pseudomembranöse Kolitis beschrieben, die sich nach unseren Unterlagen ohne antibiotische Vortherapie entwickelt haben muß.

4.6. Morphologische Befunde

Morphologische Befunde lagen bei 33 Patienten vor (Tab. 7). Nur 27 Patienten waren endoskopisch untersucht worden. Diese Maßnahme ergab bei 20 von ihnen eine Entzündung, die neunmal als pseudomembranös, achtmal als uncharakteristisch und dreimal als charakteristisch für Morbus Crohn eingeordnet wurde. Bei sieben Patienten wurde der endoskopische Befund als unauffällig beschrieben. Zwei dieser Patienten hatten dennoch eine Enteritis oder Kolitis, die sich in einem Fall röntgenologisch als crohncharakteristische Veränderungen in der Dünndarmpassage darstellte und im anderen Fall bei der Autopsie als pseudomembranös beschrieben wurde. Bei diesem Patienten war die Schleimhaut bei der Proctosigmoidoskopie bis 30 cm ab ano normal gewesen. Bei drei weiteren Patienten, die nicht koloskopierte wurden, wurde eine schwere pseudomembranöse Kolitis erst autopsisch entdeckt. Insgesamt hatten also von 33 morphologisch untersuchten Patienten 25 (76 %) eine

Tab. 7: Morphologische Befunde bei 110 Patienten mit Nachweis von C.d. im Stuhl

	PMC	uncharakteristi- sche Kolitis	Crohn- charakteristisch	unauffällig	Gesamt
Colo(ileo)- skopie*	9	8	3	7**	27**
Dünndarm- passage (Rö)	-	-	1	-	1
Autopsie	4	-	-	3	7
	13	8	4	8	33

* soweit eingesehen

** davon 1 mit später autoptisch nachgewiesener PMC, 1 mit röntgenologisch nachgewiesenen Crohn-charakteristischen Veränderungen im Ileum

Entzündung des Kolons und/oder Dünndarms.

4.7. Behandlungsergebnisse

4.7.1. Vancomycin vs. Metronidazol

4.7.1.1. Klinische Behandlungsergebnisse

Die klinischen Behandlungsergebnisse, die mit Vancomycin bzw. Metronidazol erreicht wurden, sind in Tab. 8 verglichen. 26 Behandlungen wurden mit Vancomycin durchgeführt. Metronidazol wurde 21 mal eingesetzt. Eine endoskopisch gesicherte pseudomembranöse Kolitis war in der Mehrheit der Fälle Indikation für eine Vancomycinbehandlung, was darauf hinweist, daß diese Substanz bei schwerem Verlauf bevorzugt wurde. "Therapieversager" kamen nach beiden Substanzen vor. Dabei betrug die Behandlungsdauer bei den "Therapieversagern" nach Metronidazol wenigstens elf Tage und lag damit in jedem Fall über der in den beiden veröffentlichten Metronidazolstudien (12, 86). Hingegen sind die beiden Therapieversager nach Vancomycin nur bedingt als solche einzustufen. Einer dieser beiden Patienten wurde nach nur vier Behandlungstagen mit Metronidazol weiterbehandelt, was möglicherweise mit einer Medikamentenunverträglichkeit zusammenhing (12). Im anderen Fall handelte es sich um eine 41-jährige Patientin mit akuter myeloischer Leukämie und Markaplasie nach Zytostatiktherapie. Sie verstarb vier Tage nach Therapiebeginn. Möglicherweise schränkte die schwere Grunderkrankung die therapeutische Antwort ein oder der Todesfall ist einem zu späten Behandlungsbeginn zuzuschreiben, worauf in einer Arbeit von Hawker u. Mitarbeitern (36) hingewiesen wurde. Außerdem werden in den veröffentlichten Therapiestudien eine Behandlungsdauer von 7 - 14 Tagen gefordert (40, 86, 89).

Tab. 8: Klinische Ergebnisse der Behandlung mit Vancomycin bzw. Metronidazol bei Patienten mit C.d. im Stuhl und Kolitis oder Diarrhö

	Vancomycin		Metronidazol	
	n =	%	n =	%
Behandlungen	26	100	21	100
davon bei pseudo-membranöser Kolitis	7	27.0	2	9.5
Therapieversager*	(2)**	(7.7)	3	14.3
Rezidive	3	11.5	2	9.5

* anhaltende Durchfälle

** Behandlung nur jeweils 4 Tage

Die erfolgreich behandelten Patienten reagierten in fast allen Fällen innerhalb von 1 - 14 Tagen auf die Behandlung, im Mittel nach 5,1 Tagen für Vancomycin und nach 6 Tagen für Metronidazol.

4.7.1.2. Rezidive

Rezidive waren in beiden Gruppen mit ca. 10 % gleich häufig. Die nachfolgenden Kasuistiken fassen die Daten von den Rezidivfällen zusammen. Bei einem Patienten wurde sowohl nach Vancomycin als auch zweimal nach Metronidazol ein Rezidiv beobachtet (siehe Tab. 9), so daß fünf Rezidive bei insgesamt drei Patienten beobachtet wurden.

- A. 78-jährige Frau. Koronare Herzerkrankung mit schweren Rhythmusstörungen. Kardiogener Schock, zweimalige Reanimation, akutes Nierenversagen. Wegen Pneumonie Behandlung mit Cephalosporinen und Piperacillin. Danach wässrige Durchfälle, anhaltend erhöhte Temperaturen, Leukozytose. Nachweis von *Clostridium difficile* im Stuhl, Absetzen der bisherigen Antibiotika, Behandlung mit Vancomycin über neun Tage. Sistieren der Durchfälle, weitere Stuhluntersuchungen negativ. Nach sechs Wochen Rezidiv mit erneut positiven Stuhlkulturen, endoskopisch massive pseudomembranöse Kolitis, nochmalige erfolgreiche Vancomycinthherapie, Kolitis danach auch endoskopisch abgeklungen, *Clostridium difficile* nicht mehr nachweisbar.
- B. 53-jähriger Mann. Mastozytose und chronische Epidymitis mit Nachweis von Staphylokokken, die mit Oxacillin oral über neun Tage behandelt wird. Unter der Therapie Entwicklung massiver wässriger Durchfälle, die makroskopisch Blut enthalten, Temperaturen bis 40° C und starke abdominelle Schmerzen. Positiver *Clostridium difficile*-Befund

Tab. 9: Klinische Daten der Vancomycin-behandelten Patienten; Rezidiv nach Beendigung der Therapie

Vancomycin-behandelte Patienten			
A	B*	C	
Alter (Jahre)	78	53	76
Geschlecht	♀	♂	♀
Potentiell begünstigende Vortherapie	Cephalosporine Piperacillin	Oxacillin	Cefotaxim Tetroxoprim- Sulfadiazin Metronidazol
Indikation zur Antibiotikatherapie	Pneumonie	chron. Epidymitis	Pneumonie
Endoskopie	PMC	PMC	n.d.
Dauer der Vancomycintherapie (Tage)	9	10	14
Antwort auf Vancomycintherapie	Durchfälle sistieren		
Bakt. Kontrolle nach Therapie	negativ	n.d.	positiv
Intervall von Beendigung der Therapie bis Rezidiv (Wochen)	6	8	8
Verlauf nach Rezidiv	Beschwerdefrei nach Vancomycin- Zweitbehandlung	Beschwerdefrei nach Vancomycin- Zweitbehandlung	Beschwerdefrei nach Vancomycin- Zweitbehandlung

* Zweimaliges Rezidiv

und endoskopisch pseudomembranöse Kolitis.

Metronidazol über sieben Tage und Besserung unter der Therapie. Clostridium difficile persistiert. Fünf Tage nach Absetzen des Antibiotikums erneut Fieber und Durchfälle. Nochmalige Behandlung mit Metronidazol über acht Tage i.v., anschließend zehn Tage perorale Applikation. Klinische Besserung, Clostridium difficile persistiert. Zwölf Wochen später anlässlich einer Zahnextraktion erneutes Rezidiv, keine antibiotische Vorbehandlung. Therapie mit Metronidazol anschließend Vancomycin oral über zehn Tage. Promptes Ansprechen auf die Behandlung. Clostridium difficile wird nicht kontrolliert. Drittes Rezidiv acht Wochen später, was wieder mit Vancomycin oral über zehn Tage behandelt wird. Daraufhin ist der Patient beschwerdefrei. Eine Kontrollkoloskopie zeigt einen unauffälligen Befund.

- C. 76-jährige Frau. Z.n. Magenresektion nach Billroth II bei rezidivierenden Magenulcera. Akuter Anteroseptalinfarkt und Pneumonie. Antibiotische Therapie mit Cefotaxim, Sulfamethoxazol-Trimethoprin und Metronidazol. Zehn Tage nach Absetzen der Antibiotika plötzlich wässrige Stühle und Nachweis von Clostridium difficile. Keine Endoskopie wegen schlechten AZ. Vancomycin oral über zehn Tage und Ansprechen der Durchfälle. Allerdings wird Clostridium difficile trotz eines weiteren Behandlungszyklus mit Vancomycin über einen Zeitraum von acht Wochen in mehreren Stuhlproben nachgewiesen. Unter der Therapie mit Sulfamethoxazol-Trimethoprin Exacerbation der Durchfälle mit Nachweis von Clostridium difficile im Stuhl. Klinische Besserung unter nochmaliger Vancomycintherapie und spätere Stuhlkontrollen ohne Nachweis von Clostridium difficile.

In vier Behandlungsfällen trat das Rezidiv spontan auf und war nicht mit einer antimikrobiellen Therapie in Beziehung

zu setzen. In einem Fall (C) rezidierte die Kolitissymptomatik unter der Therapie mit Sulfamethoxazol-Trimethoprin, eines der Antibiotika, das schon mit der ersten Episode der Kolitis in Zusammenhang gebracht worden war. In drei anderen Fällen war auffällig, daß der Erreger nach Behandlung mit Vancomycin bzw. Metronidazol noch im Stuhl nachzuweisen war (A u. B), bevor das klinische Rezidiv im weiteren Verlauf auftrat.

4.7.1.3. Bakteriologische Ergebnisse

Die bakteriologischen Ergebnisse ohne die Rezidive sind in Tab. 10 gezeigt. Nur bei einem Teil der Patienten war eine abschließende Stuhlkontrolle erfolgt. Bei 15 nach Vancomycin durchgeführten Stuhlkontrollen konnte *Clostridium difficile* nur noch in einem Fall nachgewiesen werden (7,3 %), während dies nach Metronidazol noch bei 7 von 14 (50 %) der Fall war.

4.7.2. Keine spezifische Therapie

Mit 47 Patienten wurde über die Hälfte der symptomatischen Patienten keiner Kausaltherapie mit Vancomycin oder Metronidazol zugeführt. Bei 42 Patienten konnte der klinische Verlauf verfolgt werden (Tab. 11). Der überwiegende Teil hatte nach Auftreten der Durchfälle keine antimikrobiellen Substanzen mehr erhalten. Sie waren abgesetzt bzw. a priori gar nicht gegeben worden. Hier sistierten die Durchfälle in fast allen Fällen spontan, bei einigen sogar schon vor dem endgültigen *Clostridium difficile*-Befund nach 48 - 72 Stunden. So auch bei einem 24-jährigen Patienten, bei dem eine pseudomembranöse Kolitis endoskopisch gesichert war, deren Klinik sich ohne spezifische Therapie besserte.

Tab. 10: Bakteriologische Ergebnisse nach Abschluß der
Behandlung mit Vancomycin bzw. Metronidazol bei
Patienten mit C.d. im Stuhl und Kolitis oder Diarrhö

Clostridium difficile	Vancomycin		Metronidazol	
	n =	%	n =	%
Gesucht	15	100	14	100
Davon nachgewiesen	1	6.6	7	50
Nicht nachgewiesen	14*	93.3	7*	50

* ohne Rezidive

Tab. 11: Klinischer Verlauf bei 42 unbehandelten Patienten mit C.d. im Stuhl und Kolitis oder Diarrhö

Antimikrobielle Therapie	Durchfälle		
	Sistieren innerhalb 3 - 28 Tagen	anhaltend	Sistieren nicht bis zum Tod
Abgesetzt bzw. a priori nicht erfolgt (n = 30)	27	3	-
Beibehalten (n = 12)	7	-	5*

* Davon zwei Patienten mit Nachweis von C.d. erst am Todestag, zwei erst post mortem.

Bei zwölf Patienten wurde das Therapieschema auch nach Auftreten der Durchfälle fortgesetzt. Sieben Patienten dieser Gruppe, bei denen die Durchfälle nach 3 - 28 Tagen spontan zurückgingen, stehen hier fünf Patienten gegenüber, die ohne Besserung der Kolitissymptomatik verstarben. Bei vier von ihnen war die *Clostridium difficile* induzierte Kolitis maßgeblich am Tod beteiligt.

In zwei Fällen davon wurde *Clostridium difficile* erst aus Sektionsmaterial isoliert. In den anderen beiden Fällen wurde die Diagnose zu spät gestellt, der positive *Clostridium difficile*-Befund traf erst am Todestag ein und die Autopsie bestätigte später den Verdacht einer *Clostridium difficile* induzierten pseudomembranösen Kolitis.

In allen vier Fällen waren die Durchfälle komplizierend zu einer schweren Grunderkrankung hinzugetreten. Sie entwickelten sich bei allen Patienten unter antibiotischer Therapie. Zwei Kinder, ein 13-jähriges Mädchen mit einem Osteosarkom und ein vierjähriger Junge mit einer akuten lymphatischen Leukämie hatten zusätzlich Zytostika erhalten. Auch die anderen beiden Patienten zählten zur besonderen Risikogruppe, sie wurden intensiv-medizinisch betreut.

4.8. *Clostridium difficile* bei M. Crohn

Bei fünf Patienten unserer Studie war der Nachweis von *Clostridium difficile* mit einem M. Crohn assoziiert (Tab. 12). Vier von ihnen hatten zum Zeitpunkt des positiven Erregerbefundes mäßig starke Durchfälle mit Stuhlentleerungen zwischen 6 - 8 mal pro Tag. Bei einem Patienten mit Zustand nach Hemikolektomie wurde *Clostridium difficile* bei Rückverlegung des Ileostomas aus einem intraoperativen Abstrich isoliert. Die Dauer der Erkrankung seit ihrer Erstmanifestation

Tab. 12: Klinische Daten von 5 Patienten mit Nachweis von C.d. bei Morbus Crohn

Patienten mit bekanntem Morbus Crohn					
	A	B	C	D	E*
Alter (Jahre)	21	16	38	23	38
Geschlecht	♀	♂	♀	♀	♂
Grund der Aufnahme	Diarrhö	Rückverlegung des Ileostomas	Diarrhö	Diarrhö	Diarrhö
Endoskopie	Crohncharakt. Veränderungen rekto-sigmoid. Übergang	n.d.	Chroncharakt. Veränderungen terminales Ileum und Kolon	Crohncharakt. Veränderungen terminales Ileum und Kolon	
Medikamentöse Therapie der Grunderkrankung	Prednison Azathioprin	Prednison	SASP Prednison	SASP Prednison	nicht bekannt
spezif. Behandlung der Durchfälle	Vancomycin	-	Metronidazol	Vancomycin	nicht bekannt
Therapieantwort	Sistieren der Durchfälle	-	Sistieren der Durchfälle	Sistieren der Durchfälle	nicht bekannt
Bakt. Stuhlkontrolle	negativ	n.d.	positiv	negativ	nicht bekannt

* Patient wurde schon vor dem endgültigen C.d.-Nachweis verlegt;
Unterlagen über den Verlauf lagen nicht vor.

tion und Diagnose betrug bei vier Patienten über ein Jahr und lag nur in einem Fall weniger als drei Monate zurück. Von vier Patienten war die Medikation bekannt. Zwei erhielten Salazosulfapyridin kombiniert mit Kortikosteroiden; ein Patient wurde mit einer Kombination von Azathioprin und Kortikosteroiden behandelt; einer mit Kortikosteroiden als Monotherapie. Bei drei Patienten wurde die intestinale Symptomatik endoskopisch abgeklärt. In allen Fällen fanden sich für M. Crohn charakteristische Veränderungen, die im terminalen Ileum und im Kolon (Patient C u.D) bzw. am rektosigmoidalen Übergang (A) lokalisiert waren. Pseudomembranöse Veränderungen wurden in keinem Fall gesehen. Zwei Patienten wurden mit Vancomycin oral behandelt und reagierten innerhalb von vier bzw. sechs Tagen mit Besserung der klinischen Symptomatik. Die Stuhlkontrolle nach Abschluß der Behandlung wies kein Clostridium difficile mehr auf. Ein Patient erhielt Metronidazol unter Beibehaltung der Vortherapie. Die Diarrhö sistierte innerhalb von 72 Stunden, rezidierte allerdings im Laufe von acht Monaten insgesamt dreimal, immer mit Nachweis von Clostridium difficile. Jedes Rezidiv wurde mit Metronidazol behandelt, jeweils mit klinischem Erfolg, aber der Erreger persistierte bis zur letzten Stuhlkontrolle. Von den verbleibenden zwei Patienten war einer schon vor dem endgültigen Clostridium difficile-Befund verlegt worden - Unterlagen über den weiteren Verlauf lagen nicht vor -, der andere Patient war asymptomatisch und bedurfte keiner kausalen Therapie.

5. Diskussion

5.1. Zur Methodik

Die ätiologische Bedeutung von *Clostridium difficile* als Erreger einer Kolitis im Zusammenhang mit einer antibiotischen Therapie ist bereits ausgezeichnet dokumentiert worden (2, 3, 45, 46, 73). Die Labordiagnose von *Clostridium difficile* und des Zytotoxins ist relativ aufwendig, so daß abgesehen von der epidemiologischen Studie von Loeschke u. Mitarbeitern (53), in Deutschland bisher keine größeren Kollektive auf *Clostridium difficile* untersucht wurden.

Die vorliegende retrospektive Studie sollte die klinische Bedeutung des Nachweises von *Clostridium difficile* bei akuten klinikassoziierten Durchfallerkrankungen in unserem Bereich prüfen.

Wir strebten eine Aussage über die Verbreitung des Erregers aus möglichst vielen Kliniken an: In den ersten neun Monaten wurde nach *Clostridium difficile* in den Stuhlproben nur auf Anforderung, im letzten Halbjahr der Studie in sämtlichen der eingesandten Stuhlproben gesucht.

Insgesamt wurde der Erreger in Stuhlproben aus 23 verschiedenen Kliniken nachgewiesen. Damit war das Patientenkollektiv sehr heterogen, was auch die Auswertung der Krankenunterlagen erschwerte. Unsere Aussage ist dabei durch die Sorgfalt der Dokumentation begrenzt.

Wir können nicht mit Sicherheit sagen, ob bei allen Patienten unserer Studie die Durchfälle in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Nachweis von *Clostridium difficile* stehen. Die Kolonisationsrate kann auch bei hospitalisierten Patienten ohne Diarrhö mit 13 % (114) orts- oder zeitgebunden sehr hoch sein und in einer anderen Studie (97) wurde bei 12 von 58

Patienten (21%), die antibiotisch vorbehandelt waren, aber keine enteritischen Symptome boten, Clostridium difficile im Stuhl entdeckt. Der Zytotoxintest, der mit der endoskopisch gesicherten Clostridium difficile induzierten Kolitis besser korreliert (5, 27), war zum Zeitpunkt unserer Studie noch nicht so weit entwickelt, daß er in der Routinediagnostik eingesetzt werden konnte.

5.2. Zu den Ergebnissen

5.2.1. Klinische Bedeutung von Clostridium difficile als Infektionserreger

Der kulturelle Nachweis von Clostridium difficile hat sich in unserem Labor als praktikabler Test in der klinisch-mikrobiologischen Routinediagnostik enteraler Infektionen erwiesen. Die Clostridium difficile-Isolationsrate von 8,3 % macht deutlich, wie häufig der Erreger auch bei uns in einem unausgewählten Patientengut zu erwarten ist. J.Q. Nash (64), der das Auftreten von Clostridium difficile in Routinestuhlproben unter vergleichbaren Bedingungen in einer Londoner Klinik untersuchte, gibt die Isolationsrate mit 8 % an und bestätigt damit unsere Ausgangsvermutung, daß die epidemiologische Situation von Clostridium difficile in Deutschland sehr ähnlich ist. Die routinemäßige Isolationsrate von ca. 8 % des Einsendegutes liegt also deutlich höher als die von knapp 2 % bei Gesunden (77).

Bei den meisten Patienten unserer Studie war der Nachweis von Clostridium difficile mit Krankheit im Sinne von Diarrhö oder Kolitis assoziiert. Dies war schon durch die Ausgangssituation vorgegeben, da dem Kliniker die Indikation zur Stuhluntersuchung vorbehalten war. In 91 von 110 Fällen (83 %) waren Durchfälle als Grund zur bakteriologischen Stuhl Diagnostik dokumentiert. Die Tatsache, daß 15 Clostridium difficile

positive Patienten nicht das Bild einer akuten Durchfall-erkrankung boten, läßt vermuten, daß bei vielen von ihnen andere Hinweise auf eine intestinale Erkrankung bestanden.

Bei 103 der 110 Patienten (92,7 %) wurde *Clostridium difficile* als einziger Erreger nachgewiesen. Mischinfektionen mit anderen pathogenen Darmerregern, die ursächlich mit der Symptomatik in Zusammenhang zu bringen waren, bestanden nur bei 7 Patienten (6,3 %). Diese Assoziation war damit weit weniger signifikant als in den Studien von Nash (64) und Falsen (17) mit 20 % bzw. 36 %.

Die relative Bedeutung von *Clostridium difficile* als potentieller Erreger einer Enteritis bzw. Kolitis im Klinikmilieu zeigt der Vergleich mit anderen pathogenen Darmerregern, die G. Ruckdeschel u. Mitarbeiter (77) im selben Zeitraum in unseren Stuhlproben kontrollierten. Dabei wurde *Clostridium difficile* am häufigsten mit großem Abstand vor Salmonellen, *Campylobakter* und *Yersinien* nachgewiesen. Eine ähnliche Relation wurde auch von zwei anderen Untersuchern (29, 64) festgestellt, die die Durchfallerkrankung in 11,9 % bzw. 8 % der Fälle auf *Clostridium difficile* beziehen konnten, noch vor Salmonellen, die mit 4,15 % bzw. 4,75 % weit weniger häufig nachgewiesen wurden.

Im Verlauf unserer Studie wurden *Clostridium difficile*-Infektionen praktisch aus fast allen Fachabteilungen bekannt, wobei die Frequenz allerdings stark variierte. Fast 2/3 der Patienten wurden zum Zeitpunkt des *Clostridium difficile*-Nachweises in medizinischen Kliniken behandelt, aber auch bei den chirurgisch betreuten Patienten war die *Clostridium difficile*-Infektion eine potentiell ernsthafte Komplikation im Krankheitsverlauf.

Die *Clostridium difficile*-Erkrankung war fast ausschließlich

eine Begleit- oder Folgeerkrankung eines primär nicht infekti-
onsbedingten Leidens. So entwickelten 80 % der Patienten
unserer Studie erst im Verlauf ihrer stationären Behandlung
Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle, was auf eine
nosokomiale Verbreitung des Erregers hindeutet. Die Vorstel-
lung eines exogenen Infektionsmodus wird auch dadurch ge-
stützt, daß 70 Patienten aus nur vier medizinischen Klini-
ken stammten, was sich nicht ausschließlich aus der Annahme
erklären läßt, daß bei diesen Patienten häufiger nach
Clostridium difficile gesucht wurde. Innerhalb von 15 Mona-
ten wurden allein aus einer Fachabteilung 26 Episoden von
Clostridium difficile-Infektionen bekannt, ein Großteil da-
von bei onkologischen Patienten. In der großen epidemiolo-
gischen Studie von Kim u. Mitarbeitern (43) wurden bei 40 %
der Patienten einer onkologischen Station *Clostridium*
difficile im Stuhl nachgewiesen. Unter 30 mehrfach kontrol-
lierten Patienten wurde *Clostridium difficile* bei vier (13 %) im
späteren Verlauf nachgewiesen. Als Infektionsquelle kam
die kontaminierte Umgebung in Frage, aber auch eine direkte
Übertragung von einem Patienten auf den anderen wurde für
möglich gehalten. Epidemiologische Daten von sieben unserer
Patienten liegen in einer Parallelarbeit vor, in der das
Auftreten von *Clostridium difficile* auf einer Intensivstation
untersucht wurde (53). Ihre Ergebnisse stützen ebenfalls die
Hypothese der Infektion von außen.

Somit kommt möglicherweise prophylaktischen Maßnahmen die
größte Bedeutung in der Senkung der Inzidenz dieser Erkrankung
zu. Hierfür wurde von G. Ruckdeschel (77) vorgeschlagen, Keim-
träger auf Stationen mit gehäuften *Clostridium difficile*-Infek-
tionen zu dekontaminieren und die Umgebung mit Aldehydpräpa-
raten zu desinfizieren. Allerdings stehen wegen der noch unzu-
reichenden Erkenntnisse über die epidemiologischen Zusammen-
hänge gesicherte Ergebnisse über die Wirksamkeit prophylakti-
scher Maßnahmen noch aus.

5.2.2. Prädisposition

5.2.2.1. Demographische Charakteristika

Wir haben *Clostridium difficile* bei Patienten jeden Lebensalters nachgewiesen, wie schon vorher andere Untersucher, die verschiedene Patientenpopulationen gezielt auf *Clostridium difficile* untersucht hatten (15, 97). Hier wurde auch gezeigt, daß der *Clostridium difficile*-Nachweis bei Neugeborenen und Kleinkindern häufig ohne Krankheitswert ist. Unsere Patienten, die in der Mehrheit Durchfälle hatten, gehörten überwiegend dem höheren Lebensalter an. Kein Geschlecht war bevorzugt betroffen. Das Spektrum der Grunderkrankungen war außerordentlich breit gestreut und reflektierte das heterogene Patientengut.

Gastrointestinale Vorerkrankungen führten zwar mit 33 von 110 Fällen unsere Übersicht an, doch war hier sicher eine Selektion zu berücksichtigen, die sich aus dem vermehrten Einsatz von bakteriologischen Stuhluntersuchungen in der Basisdiagnostik gastroenterologischer Erkrankungen ergibt. Urogenitale und cardiovasculäre Leiden erschienen in vergleichbarer Größenordnung. Von den assoziierten Erkrankungen waren allein interkurrente Infektionen ausgesprochen häufig, die dann zur Anwendung von Antibiotika führten. Von den 110 auswertbaren Patienten hatten 80 vor dem *Clostridium difficile*-Nachweis sicher antimikrobielle Mittel erhalten. Eine vorbestehende Antibiotikatherapie wurde von Gilligan (29) bei 17 von 19 Patienten (89 %) mit *Clostridium difficile* assoziierten Durchfällen gefunden. Im eigenen Kollektiv beobachteten wir die klinisch manifesten *Clostridium difficile*-Infektionen in 70 von 91 Fällen (78 %) bei antibiotisch vorbehandelten Patienten. Damit birgt der Einsatz von Antibiotika das größte Risiko, den Erreger zu kolonisieren und eine Kolitis zu ent-

wickeln. Die besonders gefährdete Risikogruppe umfaßte deshalb solche Patienten, bei denen das Grundleiden häufig zu Sekundärinfektionen und daraufhin zu einer antibiotischen Therapie führt. In unserer Serie erkrankten bevorzugt multimorbide (64 %), klinisch als schwerkrank (81 %) eingeschätzte Patienten, z.B. nach Schockzuständen, großen operativen Eingriffen und malignen Erkrankungen (29 %) oder einer Immundefizienz, wobei Zytostatika, Kortikosteroide und Immunsuppressiva eine zusätzliche begünstigende Rolle spielen könnten (16).

Deshalb ist das Infektionsproblem auf onkologischen Stationen und Intensiveinheiten mit häufigem Einsatz von Chemotherapeutika besonders groß, worauf seit der Einführung des Clostridium difficile-Nachweises in unserem Labor in zwei Veröffentlichungen aus dem Bereich der Universitätsklinik München hingewiesen wurde. In der schon erwähnten epidemiologischen Studie (53) auf einer Intensivstation war innerhalb von nur zwei Monaten wenigstens drei Patienten an einer Clostridium difficile induzierten Kolitis erkrankt. U.B. Graubner (30) berichtete von einer pädiatrisch-onkologischen Station, wo während 24 Monaten 20 mal eine Clostridium difficile-Infektion diagnostiziert wurde. In beiden Studien war der Erreger bis auf eine Ausnahme nur bei antibiotisch vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden.

5.2.2.2. Begünstigende Vortherapie

Die Medikamentenanalyse hat gezeigt, daß fast alle antimikrobiellen Substanzen als Wegbereiter einer Clostridium difficile-Kolitis in Frage kommen. Die meisten Patienten unserer Studie hatten eine Simultantherapie oder in zeitlicher Abfolge mehrere Behandlungszyklen mit verschiedenen Antibiotika erhalten, z.T. noch kombiniert mit Zytostatika,

Kortikosteroiden und Immunsuppressiva. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Einzelsubstanz und *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhö konnte in einem Drittel der Fälle aufgezeigt werden. Hier waren, wie auch in der Gesamtheit aller Fälle, Penicilline und Cephalosporine die mit Abstand am häufigsten verabreichten Präparate. Dieses Ergebnis deckt sich mit der großen retrospektiven Studie von Bartlett (7), in der über drei Jahre die antibiotische Vorbehandlung bei Patienten mit *Clostridium difficile* assoziierter pseudomembranöser Kolitis untersucht wurde. Hier erschienen allerdings Clindamycine in vergleichbarer Frequenz, wobei jedoch während des Beobachtungszeitraumes eine Verschiebung in der relativen Häufigkeit der induzierenden Antibiotika von Clindamycin zu den Cephalosporinen beobachtet wurde. In unserer Serie war die Inzidenz von Lincosamiden überraschend niedrig. Clindamycin wurde nur bei drei Patienten in Kombination mit Penicillinen oder Cephalosporinen gegeben. Dies spiegelt sicher den Rückgang in der klinischen Anwendung der Lincosamide wider; möglicherweise auch als Reaktion auf die große Publizität der Clindamycin-induzierten Kolitis. Daten aus den verschiedenen Krankenhausapotheken über die relative Anzahl und Dosen der ausgegebenen Antibiotika, die diesen Trend bestätigen könnten, waren wegen der unterschiedlichen Ausgabepraxis nicht verwertbar, doch war auch hier ein Rückgang der Lincosamide zu erfragen. Aufgrund offizieller Verkaufsstatistiken für Schweden veranschlagte Mölby u. Mitarbeiter (59) das Risiko einer Durchfallerkrankung nach Clindamycin auf 60 : 1 und nach Cephalosporinen auf 40 : 1 bezogen auf Penicilline.

Gegenüber Lincosamiden zeigen sich die Clostridien überwiegend resistent, was die Häufigkeit der Kolitis nach diesen Substanzen erklärt. Für Penicilline und Cephalosporine, die häufig durchaus wirksam gegen den Erreger sind (63), wird

eine begünstigende Wirkung durch Reduzierung der konkurrierenden Bakterien diskutiert (75). T.R. Rogers (74) hat darauf hingewiesen, daß generell die Anwendung von schwer resorbierbaren Antibiotika zur Unterdrückung der residenten Darmflora für die Überwucherung mit *Clostridium difficile* prädisponiert. Auch bei sechs Patienten unserer Serie mit einer akuten Leukämie war dem *Clostridium difficile*-Nachweis im Stuhl eine Darmdekontamination mit Colistin und Cotrimoxazol vorausgegangen. Drei Patienten davon entwickelten eine schwere Durchfallsymptomatik. Bemerkenswert ist hier, daß bei den anderen drei Patienten die Stuhlanamnese trotz Nachweis von *Clostridium difficile* leer war. Offensichtlich hat die Besiedlung mit *Clostridium difficile* bei Therapie mit den gleichen Antibiotika nicht bei jedem Patienten nachteilige Konsequenzen. Viscidi (97), der das Auftreten von *Clostridium difficile* bei verschiedenen Patientenpopulationen untersuchte, wies bei 21 % der Patienten, die antibiotisch vorbehandelt waren und keine gastrointestinalen Komplikationen hatten, den Erreger im Stuhl nach. Eine niedrigere Konzentration des Erregers in der asymptomatischen Gruppe konnte Viscidi durch den Vergleich mit den Kolitis-Patienten ausschließen. Auch waren in beiden Gruppen alle isolierten Stämme zur *in vitro* Bildung des Zytotoxins fähig. Möglicherweise kann das in den neueren Studien untersuchte sekretorische Enterotoxin (1, 47, 48, 85) eine Erklärung für diese Diskrepanz liefern.

Bei insgesamt 17 Patienten waren die Durchfälle nicht antibiotika-assoziiert. Davon waren zwei Patienten mit anderen potentiell begünstigenden Medikamenten behandelt worden. In einem Fall wurden Kortikosteroide zur Langzeittherapie eines Morbus Crohn gegeben. Ob Steroide einen fördernden Einfluß haben oder die Grunderkrankung per se zur Kolonisation mit *Clostridium difficile* disponiert, ist schwer voneinander abzugrenzen (vgl. auch 5.2.5.).

In einem anderen Fall entwickelte ein Patient unter Zytostatikatherapie eines metastasierenden Hodentumors eine schwere Kolitissymptomatik. *Clostridium difficile* konnte aus der Stuhlkultur isoliert werden, und nach Absetzen der Zytostatika und Einleiten einer Vancomycintherapie besserten sich die Symptome prompt. Eine fast identische Konstellation schilderte V. Fainstein (16) bei einem Patienten mit rezidivierender pseudomembranöser Kolitis unter Zytostatikatherapie eines Hodentumors.

Bei drei weiteren der 17 Patienten bestand eine Mischinfektion mit anderen pathogenen Darmerregern. Alle übrigen zwölf Patienten litten an einer z.T. schweren Diarrhö, deren einzige mutmaßliche Ursache der Clostridienbefall ohne begünstigende Vortherapie war. In einer anderen Studie (9) waren fünf von zwölf Infektionsepisoden ohne assoziierte Antibiotikatherapie. Angesichts dieser Ergebnisse muß davon ausgegangen werden, daß die Reihe der Erkrankungen, die von *Clostridium difficile* verursacht werden können, sporadische Fälle akuter infektiöser Diarrhö mit einschließen. Von insgesamt vier dieser Patienten lagen uns morphologische Befunde vor. In zwei Fällen war die Koloskopie unauffällig gewesen. Allerdings wurde bei einer Patientin die Endoskopie erst nach Abklingen der akuten Symptomatik vorgenommen, so daß sich die morphologischen Veränderungen zu diesem Zeitpunkt schon zurückgebildet haben könnten (54). In den beiden anderen Fällen wurde eine *Clostridium difficile* bedingte pseudomembranöse Kolitis diagnostiziert, die sich ohne antibiotische Vortherapie entwickelt hatte.

Einzelne analoge Beobachtungen anderer (11, 61, 67, 98) hat einige Autoren dazu veranlaßt, den Terminus einer *Clostridium difficile*-Kolitis als neuer Krankheitseinheit zu erwägen (50, 54, 72).

5.2.3. Klinische und diagnostische Bedeutung des Erregernachweises

Die durch *Clostridium difficile* ausgelösten akuten Enterokolitiden sind klinisch kaum von Infektionen anderer Ätiologie zu unterscheiden. Das charakteristische Merkmal ist die Anamnese mit der Antibiotikaexposition. Werden keine gezielten bakteriologischen Untersuchungen durchgeführt, wird die Ätiologie der oft auch möglicherweise durch die Grunderkrankung verdeckten Kolitissymptomatik nicht geklärt. Fehldiagnosen sind deshalb als häufig zu unterstellen.

Die klinischen Symptome unserer Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Kolitis decken sich mit dem in der Literatur beschriebenen Bild ausgeprägter *Clostridium difficile*-Infektionen: meist schweres Krankheitsgefühl, bis zu 40 wäßrige (zum Teil blutige) Stühle pro Tag und Bauchschmerzen. Fieber und Leukozytose (bei nicht onkologischen Patienten) als Zeichen einer Kolitis sind bei multimorbiden Patienten oft vieldeutig. Bei unseren Fällen einer pseudomembranösen Kolitis mit letalem Ausgang kann die schwere Grunderkrankung zur Fehlinterpretation der Kolitissymptomatik geführt haben. Das zeigt, daß die pseudomembranöse Kolitis auch heute noch eine potentiell ernsthafte Komplikation bei schwerkranken Patienten ist, insbesondere wenn sie zu spät erkannt oder nicht behandelt wird, was bei allen vier Todesfällen unserer Serie zutraf. Der Erregernachweis wurde in zwei Fällen erst aus Sektionsmaterial geführt, in den anderen beiden Fällen lag das Ergebnis der Stuhluntersuchung erst am Todestag vor, so daß eine gezielte Therapie zu spät kam.

Die pseudomembranöse Kolitis stellte das schwerste Erscheinungsbild einer *Clostridium difficile*-Infektion dar und wurde in 13 Fällen morphologisch gesichert. Insgesamt hatten von 33 morphologisch untersuchten Patienten 25 (76 %) eine

Entzündung des Kolons und/oder Dünndarms, was, trotz aller Vorbehalte gegen retrospektive Auswertungen derartiger heterogener Kollektive, für eine relativ hohe diagnostische Bedeutung des Erregernachweises spricht. Das Fehlen geeigneter mikrobiologischer Nachweismethoden war sicher eine Ursache dafür, daß die sogenannte Antibiotika-assoziierte Kolitis bei uns in Deutschland bisher als selten galt. Sicherlich hat die systematische Erregerkontrolle in unserem Bereich die Zahl der Diagnosen erhöht, aber gleichzeitig auch das Spektrum der Erkrankung, wie sie sich dem Kliniker bietet, erweitert.

Dadurch wurden jetzt in unserer Studie auch leichtere Verlaufsformen erfaßt, die früher möglicherweise unerkannt und ohne spezifische Therapie spontan vorübergegangen sind. Bei fünf *Clostridium difficile*-positiven Patienten mit Durchfällen zeigte die Endoskopie eine normale Schleimhaut. In diesen Fällen kann *Clostridium difficile* der Grund für die Entwicklung einer sogenannten Antibiotika-assoziierten Diarrhö gewesen sein. Hierbei wird das Zytotoxin nach einer Untersuchung von Bartlett (5) in 20 % nachgewiesen. Diese Durchfälle entsprechen möglicherweise einer sehr leichten Form einer *Clostridium difficile*-Infektion bei welcher geringe morphologische Veränderungen nicht erfaßt werden (52). Eine andere Vorstellung geht von unspezifischen Effekten der Antibiotika auf die Darm-schleimhaut aus (51).

Zur Abgrenzung der Antibiotika-assoziierten Diarrhö von einer behandlungswürdigen *Clostridium difficile*-Kolitis sind daher nicht nur bakteriologische, sondern auch endoskopische Befunde notwendig. Der positive Erregerbefund ist noch nicht gleichbedeutend mit der Diagnose einer Kolitis, eben weil Antibiotika-assoziierten Diarrhöen und auch asymptomatische Träger vorkommen (24, 59, 77).

Eine besondere Bedeutung hat die regelmäßige Untersuchung auf *Clostridium difficile* für die Entdeckung nosokomialer Erkrankungen. Bei positivem Ergebnis und entsprechender Symptomatik muß eine *Clostridium difficile*-Kolitis ernsthaft erwogen werden. Mit dem endoskopischen Nachweis einer Kolitis korreliert am besten das Zytotoxin. Es wurde bei ca. 90 % aller Erwachsenen mit pseudomembranöser Kolitis nach Antibiotika gefunden (5, 27), kann hingegen bei gesunden Erwachsenen inklusive Trägern nicht nachgewiesen werden. Die Methodik zur Toxinbestimmung war in unserem Labor zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht so weit entwickelt, daß es im Rahmen dieser großen Studie eingesetzt werden konnte. Allerdings ist auch der Zytotoxintest diagnostisch allein nicht als ausreichend anzusehen, da es bei endoskopisch uncharakteristischer Kolitis häufig nicht gefunden wird (28), dagegen gelegentlich auch bei antibiotisch vorbehandelten Patienten ohne gastrointestinale Symptomatik (23) und bei der sogenannten Antibiotika-assoziierten Diarrhö (s.o.). Deshalb ist für eine eindeutige Diagnose die Endoskopie unabdingbar. Sie ist auch der schnellste Weg zur Diagnose, da das bakteriologische Ergebnis erst nach einigen Tagen vorliegt. Bei zwei Patienten unserer Serie mit autoptisch nachgewiesener pseudomembranöser Kolitis, bei denen der Erregerbefund erst am Todestag eintraf, hätte die Proktosigmoidoskopie wahrscheinlich schon den entscheidenden diagnostischen Beitrag gebracht. Denn werden bei dramatischen Verläufen die für eine schwere *Clostridium difficile*-Infektion typischen Pseudomembranen gesehen, ist eine empirische Therapie noch vor dem Erregernachweis indiziert (52). Allerdings sind, wie schon betont, die pseudomembranösen Veränderungen zwar charakteristisch, aber nicht absolut pathognomonisch für eine *Clostridium difficile*-Infektion, da sie letztlich nur eine unspezifische Reaktion auf unterschiedliche Noxen darstellen (49). Auch wurden in unserer Serie wie bei anderen Untersuchern uncharakteristische Kolitiden oder für M. Crohn charakteristische

Veränderungen gefunden, deren Differentialdiagnose nur mit Hilfe der Erregerisolierung geklärt werden konnte.

Generell muß bei der Bewertung der endoskopischen Befunde berücksichtigt werden, daß eine Proktosigmoidoskopie nicht in allen Fällen ausreicht, weil Rektum und Sigma von den Veränderungen ausgespart sein können (39, 90). Auch ein Fall unserer Serie zeigt das. Seppälä (80) nahm die Ergebnisse seiner Studie zum Anlaß, der Spiegelung des gesamten Kolons in der frühen Diagnostik der pseudomembranösen Kolitis den Vorzug zu geben. Die Beobachtungen in unserer Studie, die die gängige klinische Praxis gut widerspiegeln, haben aber gezeigt, daß diese diagnostische Maßnahme bei schwerkranken Patienten zurückhaltend eingesetzt wird. In diesen Fällen sollte zumindest eine Sigmoidoskopie erfolgen, die bei Tedesco (91) in 91 % der Fälle ausreichte, die pseudomembranösen Veränderungen zu erfassen.

5.2.4. Therapie und klinischer Verlauf

Obwohl die Einschätzung der Wirksamkeit der Behandlung durch Unterschiede im diagnostischen Vorgehen erschwert wurden, passen unsere Daten durchaus zu den bisherigen Berichten aus den USA und England (6, 12, 19, 26, 40, 81, 86). Für Vancomycin, das ganz offensichtlich bei den schweren Verlaufsformen bevorzugt eingesetzt wurde, war die Erfolgsrate vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Studien (81, 86). Vancomycin führt in praktisch allen Fällen zum Abklingen der Kolitissymptomatik (6, 19, 40, 81). Vielleicht weil unkontrolliert, beobachteten wir in unserer Studie sowohl für Vancomycin als auch für Metronidazol einen höheren Prozentsatz an Therapieversagern. In den zwei Fällen, die nicht auf Vancomycin ansprachen, war die Behandlungsdauer jedoch kurz, gemessen an den veröffentlichten Therapiestudien (40,

86, 89)), in denen eine Behandlungszeit von 7 - 14 Tagen gefordert wurde. Die Rezidivrate nach Vancomycin (11,5 %) entspricht den 11,8 % von Teasley (86) sowie den 12 % von Silva u. Mitarbeitern (81). Bartlett (6), der als einer der ersten die Vancomycintherapie einer genauen Analyse unterzog und die Rezidivrate mit 14 % angibt, fand bei den Rezidivfällen keinen Unterschied in der Schwere der Erstmanifestation, der Vancomycindosis oder Dauer der Behandlung (jenseits von 7 Tagen). Bei einem Patienten unserer Studie persistierte *Clostridium difficile* trotz mehrerer Behandlungszyklen mit Vancomycin, obwohl die klinischen Erscheinungen jeweils abklangen. Ein mehrfach postulierter Mechanismus, warum *Clostridium difficile* trotz ausreichend hoher Konzentration von Vancomycin im Darm persistieren kann, ist die Bildung einer Sporenform. Sie kann durch die antibiotische Therapie nicht beseitigt werden und kehrt, wie im Tierversuch nachgewiesen, nach Abschluß der Vancomycintherapie zur vegetativen Form zurück (65). Das könnte auch der Grund dafür gewesen sein, warum *Clostridium difficile* nach Beendigung der Therapie noch nachweisbar war.

Die Tatsache, daß in einem Rezidivfall zwei Kulturen auch unter Vancomycintherapie positiv waren, deckt sich mit Ergebnissen von Walters (99). Er hat auch unter Vancomycin Stuhl- kulturen kontinuierlich auf *Clostridium difficile* untersucht und stellte fest, daß bei allen Patienten, die im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten, *Clostridium difficile* fähig war, zu persistieren. Dagegen war bei den erfolgreich mit Vancomycin behandelten Patienten ohne Rezidiv die Stuhlkultur negativ. Deshalb sollte generell die Erregerausscheidung nach Abschluß der Therapie überwacht werden, um Rezidive und auch eine Gefährdung von Mitpatienten rechtzeitig zu erkennen.

Die abschließende bakterielle Stuhlkontrolle, die nur bei dem klinischen Teil der Patienten erfolgte, zeigte einen signifikanten Nachteil von Metronidazol bezüglich der Persistenz des Erregers nach Beendigung der Therapie. Trotz mehrheitlich erfolgreichen Ansprechens auf die Metronidazoltherapie gelang es in der Hälfte der kontrollierten Fälle nicht, den Erreger aus dem Stuhl zu eliminieren. Bei Vancomycin war das nur bei einem von 15 Patienten (7,3 %) weiterhin der Fall. Auch dieser Befund spricht in der Tendenz mit dem Ergebnis der großen Metronidazolstudie (86) überein, in welcher der Erreger oder sein Zytotoxin nach Abschluß der Therapie mit Vancomycin in 25,6 %, mit Metronidazol dagegen in 40 % gefunden wurde.

Die Versagerquote nach Metronidazol betrug in unserer Studie 14,5 %. Im Vergleich zur kontrollierten Studie von Teasley (86) mit 5 % erscheint dies hoch. Aber auch 5 % legen nahe, gemessen am klinisch praktisch immer erfolgreichen Vancomycin (6, 19, 40, 81), trotz des höheren Preises in kritischen Situationen Vancomycin den Vorzug zu geben.

Angesichts des in Einzelfällen sehr schweren Verlaufs einer Clostridium difficile-Kolitis darf die klinische Relevanz des Erregernachweises aber in der Gesamtheit der Fälle nicht überschätzt werden. Das klinische Spektrum der Clostridium difficile-Infektion beinhaltet auch viele leichtere Verläufe und macht den klinischen Zustand des Patienten zum entscheidenden Faktor bei der Wahl der Therapiemaßnahmen. Die Berechtigung abgestufter Therapiemaßnahmen hat sich schon aus den Ergebnissen früherer Beobachtungen herauskristallisiert (26, 60, 81). Die Patienten mit leichter Verlaufsform sprachen gut auf das Absetzen der begünstigenden Antibiotikatherapie an und bedurften keiner spezifischen Therapie. Das betraf immerhin die Hälfte unserer Patienten mit Clostridium difficile-Infektionen. Wurde die Diagnose allerdings nicht gestellt

und das Therapieschema (Antibiotika, Zytostatika) nach Auftreten der Durchfälle fortgesetzt, so verstarben fünf Patienten unserer Serie unter anhaltenden Durchfällen.

5.2.5. Zusammenhang zwischen *Clostridium difficile* und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Auch Patienten mit bekannten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen können Diarrhöen entwickeln, die auf eine Infektion mit pathogenen Erregern wie Salmonellen, Shigellen oder Campylobakter zurückzuführen sind (76). In diesem Sinne kann auch bei unseren vier symptomatischen Patienten mit einem M. Crohn *Clostridium difficile* die Ursache der Durchfälle gewesen sein. Das klinische Bild und die morphologischen Veränderungen ermöglichten allerdings in keinem Fall eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einem akuten Schub der zugrundeliegenden Darmerkrankung. Auch andere Arbeitsgruppen, die *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle bei Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa untersuchten, fanden in den meisten Fällen einen endoskopischen Befund, der dem morphologischen Bild der Grunderkrankung entsprach (94). Sie gründeten die Diagnose einer durch *Clostridium difficile* induzierten Erkrankung auf den positiven Zytotoxintest und das prompte Ansprechen auf eine Vancomycintherapie. Auch unsere zwei mit Vancomycin behandelten Patienten waren nach Elimination des Erregers beschwerdefrei, was analog gedeutet werden kann.

Die Inzidenz des Zytotoxins bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde bei symptomatischen Patienten in verschiedenen Studien zwischen 0 - 19 % angegeben und hat aufgrund dieser Ergebnisse zu unterschiedlichen Schlußfolgerungen geführt. Trnka und Lamont (94), die bei 19 % Zytotoxin im Stuhl nachwiesen, haben eine positive Korrelation zwischen

dem Auftreten von Zytotoxin und einer Verschlechterung der Grunderkrankung herausgestellt. Sie vermuteten, daß die entzündlich veränderte Darmschleimhaut die Überwucherung mit *Clostridium difficile* begünstigt und durch das Zytotoxin zusätzlich geschädigt wird. Andere Untersucher konnten den Nachweis von *Clostridium difficile* nicht mit der Erkrankung in Beziehung setzen. Hier ließ sich bei signifikant niedrigeren Isolationsraten von 5 % (76) bzw. 9 % (57) auch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von *Clostridium difficile*-Zytotoxin bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ableiten. In vielen Fällen konnten die *Clostridium difficile* assoziierten Durchfälle als Komplikation einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie erklärt werden (41, 57). Zwei unserer Patienten waren mit Salazosulfapyridin behandelt worden, von dem bekannt ist, daß es in seltenen Fällen die Entwicklung einer pseudomembranösen Kolitis begünstigen kann (70). Allerdings waren im Rahmen einer prospektiven Studie bei Patienten mit M. Crohn unter Salazosulfapyridin alle untersuchten Stuhlproben negativ auf *Clostridium difficile* (76). Das legt die Vermutung nahe, daß die Inzidenz von *Clostridium difficile* auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ganz wesentlich von der Verbreitung des Erregers abhängt, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte.

6. Zusammenfassung

Clostridium difficile kann, begünstigt durch Antibiotika, eine Kolitis verursachen. In der vorliegenden Arbeit wurden Stuhlproben, die zur Diagnostik enteraler Infektionen eingeschickt wurden, auf *Clostridium difficile* untersucht.

In einem Zeitraum von 15 Monaten (Januar 1981 bis März 1982) wurde *Clostridium difficile* bei 122 von 1150 untersuchten Patienten im Stuhl nachgewiesen (10,6 %). Dieser Prozentsatz lag etwas niedriger (8,3 %), wenn der Erreger routinemäßig und nicht auf Anforderung (12,5 %) gesucht wurde. Damit war *Clostridium difficile* häufigster Erreger einer Enteritis bzw. Kolitis im Klinikmilieu.

Betroffen waren Patienten aller medizinischen Teilgebiete. 70 stammten aus vier medizinischen, 52 aus 18 chirurgischen, gynäkologischen und anderen Münchner Kliniken.

Von 110 Patienten konnten Krankenunterlagen eingesehen werden.

In 83 % war die klinische Symptomatik mit einer Enterokolitis vereinbar. Sie war fast ausschließlich eine Begleit- oder Folgeerkrankung eines primär nicht infektionsbedingten Leidens und entwickelte sich bei 80 % im Laufe der stationären Behandlung. Grunderkrankungen waren am häufigsten solche der gastrointestinalen, kardiovaskulären, hämatopoetischen und urogenitalen Organe. In 64 % lagen mehrere (Multimorbidität), in 29 % maligne, oft zytostatisch behandelte Grunderkrankungen vor. Bei 77 % traten die Durchfälle nach Antibiotika auf, weitaus am häufigsten nach Penicillinen und Cephalosporinen, allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika.

Von 33 morphologisch untersuchten Patienten hatten 25 (76 %)

eine Entzündung des Kolon und/oder Dünndarms. Acht Patienten waren morphologisch unauffällig, davon drei asymptomatisch (= *Clostridium difficile*-Träger). Bei mindestens vier Verstorbenen war die Kolitis maßgeblich am tödlichen Ausgang beteiligt.

Demnach reichte das Spektrum von Diagnosen, die beim Nachweis von *Clostridium difficile* im Stuhl zu stellen waren, von der schweren pseudomembranösen Kolitis über die uncharakteristische Kolitis und Antibiotika-assoziierte Diarrhö bis zum asymptomatischen Trägertum.

Durchfälle wurden 26 mal mit Vancomycin und 21 mal mit Metronidazol behandelt. Die Resultate waren nach Vancomycin eher besser, zumal es bei schwerem Verlauf bevorzugt wurde. Rezidive waren in beiden Gruppen mit ca. 10 % gleich häufig. Oft wurde der Stuhlbefund bakteriologisch nicht kontrolliert. In der Metronidazolgruppe persistierte der Erreger in 50 %, dagegen nach Vancomycin nur in 7,3 %.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß bereits der Erregernachweis eine relativ hohe diagnostische Wertigkeit hat.

Die Untersuchung des Stuhls auf *Clostridium difficile* dient nicht nur zur Aufklärung von Durchfallerkrankungen, sondern auch zur Aufdeckung nosokomialer Infektionen mit *Clostridium difficile*. Bei symptomatischen Patienten sollte der Nachweis von *Clostridium difficile* zur Koloskopie und Toxinbestimmung Anlaß geben, damit die Kolitis gesichert und umgehend behandelt oder ausgeschlossen werden kann.

Therapeutisch ist Metronidazol eine Alternative zu Vancomycin, doch sollte bei schweren Verläufen Vancomycin der Vorzug gegeben werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Auckenthaler, H.:
Mikrobiologische Aspekte der pseudomembranösen
Kolitis.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 71, 87-91 (1982)
- 2 Bartlett, J.G., Chang, T.W., Gurwith, M., Gorbach,
S.L., Onderdonk, A.B.:
Antibiotic associated pseudomembranous colitis
due to toxin producing clostridia.
N. Engl. J. Med. 298, 531-534 (1978)
- 3 Bartlett, J.G., Moon, N., Chang, T.W., Taylor, N.,
Onderdonk, A.B.:
Role of Clostridium difficile in antibiotic-associated
pseudomembranous colitis.
Gastroenterology 75, 778-782 (1978 c)
- 4 Bartlett, J.G.:
Antibiotic-associated pseudomembranous colitis.
Rev. Infect. Dis. 1, 530 (1979)
- 5 Bartlett, J.G., Taylor, N.S., Chang, T.W., Dzink, J.A.:
Clinical and laboratory observations in Clostridium
difficile colitis.
Ann. J. Clin. Nutr. 33, 2521 (1980)
- 6 Bartlett, J.G., Tedesco, F.J., Shull, S., Lowe, B.,
Chang, T.W.:
Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy
of antibiotic-associated pseudomembranous colitis.
Gastroenterology 78, 431 (1980).
- 7 Bartlett, J.G.:
Antimicrobials agents implicated in Clostridium
difficile toxin-associated diarrhoea or colitis.
Johns Hopkins Med.J. 149, 6-9 (1981)
- 8 Batts, D., Silva, J., Fekety, R.:
Staphylococcal enterocolitis.
Curr. Chem. Infect. Dis. 2, 944 (1980)

- 9 Brettle, R.P., Poxton, I.R., Mc. Murdoch, J.,
 Brown, R., Byrne, M.D., Collee, J.G.:
 Clostridium difficile in association with sporadic
 diarrhoea.
 Br.Med.J. 284, 230 (1982)
- 10 Brook, I.:
 Isolation of toxin producing clostridium difficile
 from two children with oxacillin- and dicloxacillin-
 associated diarrhoea.
 Pediatrics 65, 1154-1156 (1980)
- 11 Brown, J.R.D.:
 Metronidazole and antibiotic-associated colitis.
 Brit.Med.J. 283, 1334 (1981)
- 12 Cherry, R.D., Portnoy, D., Jabbari, M., Daly, D.S.,
 Kinnear, D.G., Goresky, C.A.:
 Metronidazole: An alternate therapy for antibiotic-
 associated colitis.
 Gastroenterology 82, 849-851 (1982)
- 13 Donta, S.T., Shaffer, S.J.:
 Effect of Clostridium difficile toxin on tissue-cultured
 cells.
 J.Infect.Dis. 141, 218-220 (1980)
- 14 Donta, S.T., Stuppy, M.S., Myers, M.G.:
 Neonatal antibiotic-associated colitis.
 Amer.J.Dis.Child. 135, 181-182 (1981)
- 15 Donta, S.T., Myers, M.G.:
 Clostridium difficile toxin in asymptomatic neonates.
 J. Pediat. 100, 431-434 (1982)
- 16 Fainstein, V., Bodey, G.P., Fekety, R.:
 Relapsing pseudomembranous colitis associated with
 cancer chemotherapy.
 J.Infect.Dis. 143, 865 (1981)
- 17 Falsen, E., Kaiyser B., Nehls, L., Nygren B., Svedhem, A.:
 C. difficile in relation to enteric pathogen.
 J. Clin. Microbiol. 12, 297-300 (1980)

- 18 Fekety, R., Silva, J., Browne, R.A., Rifkin, G.D., Ebright, J.R.:
Clindamycin-induced colitis.
Am.J. Clin.Nutr. 32, 244-250, (1979)
- 19 Fekety, R., Silva, J., Armstrong, J., et.al.:
Treatment of antibiotic-associated enterocolitis with vancomycin.
Rev. Infect.Dis. 3, 273-281 (1981)
- 20 Fekety, R., et.al.:
Antibiotic-associated colitis:
Effects of antibiotics on Clostridium difficile and the disease in hamsters.
Rev.Infect.Dis. 1, 368-379 (1979)
- 21 George, L.W., Sutter, V.L., Finegold, S.M.:
Antimicrobial agent-induced diarrhoea - A bacterial disease.
J.Infect.Dis. 136, 822-828 (1977)
- 22 George, R.H., Symonds, J.M., Dimock, F., Brown, J.D., Arabi, Y., Shinagawa, N., Keighley, M.R.B., Alexander-Williams, J., Burdon, D.W.:
Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis.
Br.Med.J. 1, 695 (1978)
- 23 George, W.L., Rolfe, R.D., Mulligan, M.E., Finegold, S.M.:
Infectious diseases 1979 - antimicrobial agent - induced colitis: an update.
J. Infect. Dis. 140, 266-268 (1979)
- 24 George, W.L., Sutter, V.L., Citron, D., Finegold, S.M.:
Selective and differential medium for isolation of clostridium difficile.
J.Clin.Microbiol. 9, 214-219 (1979)
- 25 George W.L., Rolfe, R.D. Sutter, V.L., Finegold, S.M.:
Diarrhoea and colitis associated with antimicrobial therapy in man and animals.
Amer.J.Clin.Nutr. 32, 251-257 (1979)

- 26 George, W.L., Rolfe, R.D., Finegold, S.M.:
Treatment and prevention of antimicrobial
agent-induced colitis and diarrhoea.
Gastroenterology 79, 366 (1980)
- 27 George, W.L., Rolfe, R.D., Hardine, G.K.M., Klein,
R., Putnam, C.W., Finegold, S.M.:
Clostridium difficile and cytotoxin in feces of
patients with antimicrobial agent-associated
pseudomembranous colitis.
Eur.J.Clin.Stud. and Treat.Infect. 10, 205-207 (1982)
- 28 George, W.L., Rolfe, R.D., Finegold, S.M.:
Clostridium difficile and its cytotoxin in feces of
patients with antimicrobial agent-associated diarrhea
and miscellaneous conditions.
J.Clin.Microbiol. 15, 1049-1053 (1982)
- 29 Gilligan, P.H., Mc.Carthy, L.R., Genta, V.M.:
Relative frequency of *Clostridium difficile* in patients
with diarrhoea disease.
J.Clin.Microbiol. 14, 26-31 (1981)
- 30 Graubner, U.B., Belohradsky, B.H., Janka, G., Haas, R.J.,
Ruckdeschel, G.,:
Clostridium difficile-Infektionen bei Kindern.
Literaturübersicht und Ergebnisse bei pädiatrisch-
onkologischen Patienten.
S. 419 In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft,
Loeschke/Adam (Hrsg.)
Antibiotika-assoziierte Kolitis und Staphylokokken-
Infektionen.
FAC 3-4 Fortschr.antimikr. antineoplast. Chemother.
Futuramed Verlag München (1984)
- 31 Greenfield C., Burroughs, A., Szawathawski, M., Bass,
N., Noone, P., Pounder, R.:
Is pseudomembranous colitis infectious?
Lancet 1, 371 (1981)
- 32 Gurwith, M.J., Rabin, H.R., Love, K., Cooperative
Antibiotic Diarrhea study group
Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin
therapy: preliminary results of an cooperative study.
J.Infect.Dis. (Suppl) 135, 104-110 (1977)

- 33 Hafiz, S., McEntegart, Mg., Morton, R.S., Waitkins, S.A.:
Clostridium difficile in urogenital tract of males
and females.
Lancet 1, 420-421 (1975)
- 34 Hafiz, S., Oakley, C.L.:
Clostridium difficile: isolation and characteristics.
J.Med.Microbiol. 9, 129-136 (1977)
- 35 Hall, J.C., O'Toole, E.:
Intestinal flora in newborn infants with an
description of an pathogenic anaerobe,
Bacillus difficilis.
Amer.J.Dis. Child. 49, 390-402 (1935)
- 36 Hawker, P.C., Hine, K.R., Burdon, D.W., Thompson,
H., Keighley, M.R.B.:
Fatal pseudomembranous colitis despite eradication
of Clostridium difficile.
Br.Med.J. 282, 109-110 (1981)
- 37 Hobermann, L.J., Eigenbrodt, E.H., Kilman, W.J.,
Hughes, L.R., Norgaard, R.P., Fordtran, J.S.:
Colitis associated with oral clindamycin therapy.
Am.J.Dig.Dis. 21, 1 (1976)
- 38 Kabins, S.A., Spira, T.J.:
Outbreak of clindamycin-associated colitis.
Ann.Intern.Med. 83, 830 (1975)
- 39 Keighley, M.R.B., Burdon, D.W., Alexander-Williams, J.,
Shinagawa, N., Arabi, Y., Thompson, H., Youngs, D.,
Bentley, S., George, R.H.:
Diarrhoea and pseudomembranous colitis after
gastrointestinal operations.
Lancet 2, 1165 (1978)
- 40 Keighley, M.R.B., Burdon, D.W., Arabi, Y., Alexander-
Williams, J., Thompson, H., Youngs, D., Johnson, M.,
Bentley, S., George, R.H., Mogg, G.A.G.:
Randomized controlled trial of vancomycin for
pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea.
Br.Med.J. 2, 1667 (1978)

- 41 Keighley, M.R.B., Youngs, D., Johnson, M.,
Allan, R.N., Burdon, D.W.:
Clostridium difficile toxin in acute diarrhoea
complicating inflammatory bowel disease.
Gut. 23, 410-414 (1982)
- 42 Kelsey, M.C., Vince, A.J.
Clostridia in neonatal faeces.
Lancet 2, 100 (1980)
- 43 Kim, K.H., Fekety, F.R., Batts, D.H., Cudmore, M.,
Silva, J., Waters, D.:
Isolation of Clostridium difficile from the environment
and contacts of patients with antibiotic-associated
colitis.
J.Infect.Dis. 143, 42-50 (1981)
- 44 Klaui, H., Leuenberger, P.H.:
Pseudomembranous colitis due to Rifampicin.
Lancet 2, 1294 (1981)
- 45 Larson, H.E., Price, A.B.:
Pseudomembranous colitis:
presence of clostridial toxin.
Lancet 2, 1312 (1977)
- 46 Larson, H.E., Price, A.B., Boriello, S.P.:
Epidemiology of experimental enterocolitis due to
Clostridium difficile.
J.Infect.Dis. 142, 408 (1980)
- 47 Libby, J.M., Wilkins, T.D.:
Production of antitoxins to two toxins of
Clostridium difficile and immunological
comparison of the toxins by cross-neutralization
studies.
Infect. Immun. 35, 374-376 (1982)
- 48 Libby, J.M., Jortner, B.S., Wilkins, T.D.:
Effects of the two toxins of Clostridium difficile
in antibiotic-associated colitis in hamsters.
Infect.Immun. 36, 822-829 (1982)

- 49 Löhrs, U.:
Pathomorphologie der Antibiotika-assoziierten
Kolitis.
S. 391 in: Paul-Ehrlich-Gesellschaft,
Loeschke/Adam (Hrsg.)
Antibiotika-assoziierte Kolitis und Staphylokokken-
Infektionen.
FAC 3-4 Fortschr.antimikr. antineoplast.Chemother.
Futuramed Verlag, München (1984)
- 50 Loeschke, K.:
Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Enterocolitis.
Klin. Wochenschr. 58, 337-345 (1980)
- 51 Loeschke, K., Kautz, U., Löhrs., U.:
Effects of antibiotics on caecal electrolyte
transport and morphology in rats: Contribution
to the pathogenesis of antibiotic-associated-
diarrhoea.
Klin.Wochenschr. 58, 383-385 (1980)
- 52 Loeschke, K.:
Diagnostik, Therapie und Epidemiologie der
Enterokolitis nach Antibiotika.
Inn.Med. 9, 222-228 (1982)
- 53 Loeschke, K., Hauk, R., Halbritter, R., Pfaller, P.,
Ruckdeschel, G.:
Clostridium difficile und Antibiotika-assoziierte
Kolitis bei Risikopatienten: Zweimonatige epidemio-
logische Studie auf einer Intensivereinheit.
Klin.Wochenschr. 61, 1081-1087 (1983)
- 54 Loeschke, K., Heldwein, W., Löhrs, U.:
Pseudomembranöse Colitis.
S. 132-143 in: R. Ottenjahn, H. Fahrländer (Hrsg.),
Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms,
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio
(1983)
- 55 Lyerly, D.M., Lockwood, D.E., Richardson, S.H.,
Wilkins, T.D.:
Biological activities of toxin A and B of
Clostridium difficile.
Infect.Immun. 35, 1447-1550 (1982)

- 56 McKinley, M.J., Troncale, F., Sangree, M.H., Scholhamer, C., Brand, M.:
Antibiotic-associated colitis:
Clinical and epidemiological features.
Am.J. Gastroenterology 77, 77-81 (1982)
- 57 Meyers, S., Mayer, L., Bottone, E., Desmond, E., Janowitz, H.D.:
Occurrence of *Clostridium difficile* toxin during the course of inflammatory bowel disease.
Gastroenterology 80, 697-700 (1981)
- 58 Miller, R.R., Jick, H.:
Antibiotic-associated colitis.
Clin.Pharmacol. Ther. 22, 1-6 (1977)
- 59 Möllby, R.B., Aronsson, B., Nord, C.E.:
Ecological aspects of *C. difficile*.
S. 8-11, Teil 45, in: K.H. Spitzzy, K. Karrer (Hrsg.)
Proc. 13th International Congress of Chemotherapy, Wien (1983)
- 60 Mogg, G.A., Keighley, M.R.B., Burdon, D.W., Alexander-Williams, J., Youngs, D., Johnson, M. Bentley, S., George, R.H.:
Antibiotic-associated colitis - a review of 66 cases.
Brit.J. Surg. 66, 738-743 (1979)
- 61 Moskowitz, M., Bartlett, J.G.:
Recurrent pseudomembranous colitis unassociated with prior antibiotic therapy.
Arch.Intern.Med. 141, 663 (1981)
- 62 Mulligan, M.E., George, W.L., Rolfe, R.D., Finegold, S.M.:
Epidemiological aspects of *clostridium difficile* - induced diarrhoea and colitis.
Am.J.Clin.Nutr. 33, 2533-2538 (1980)
- 63 Nakamura, S., Nakashio, S., Yamakawa, M., Nishida, S.:
Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* from different sources.
Microbiol. Immunol. 26, 25-30 (1982)

- 64 Nash, J.Q., Chattopadhyay, B., Honeycombe, J.,
Tabaqchali, S.:
Clostridium difficile and cytotoxin in routine
faecal specimens.
J.Clin.Pathol. 35, 561-565 (1982)
- 65 Onderdonk, A.B., Cisneros, R., Bartlett, J.G.:
Study of Clostridium difficile gnotobiotic mice.
Infect.Immun. 28, 277-282 (1980)
- 66 Otto, H.F., Wanke, M., Zeilhofer, J.:
Die pseudomembranöse Enterokolitis.
S. 205 in: Doerr/Seifert/Uehlinger (Hrsg.).
Darm und Peritoneum, Hernien. Spezielle pathologische
Anatomie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio.
- 67 Peikin, S.R., Galdibini, J., Bartlett, J.G.:
Role of Clostridium difficile in a case of nonantibiotic-
associated pseudomembranous colitis.
Gastroenterology 79, 948-951 (1980)
- 68 Pennington, C.R.:
Metronidazole and antibiotic-associated colitis.
Brit.Med.J. 283, 558 (1981)
- 69 Pierce, P.F., Wilson, J.R., Silva, J., Garagusi, J.V.F.,
Rifkin, G.D., Fekety, R.:
Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: An
epidemiologic investigation of a cluster of cases.
J.Infect.Dis. 145, 269-274 (1982)
- 70 Pokorney, B.H., Hershey, P.A., Nichols, T.W.:
Pseudomembranous colitis.
A complication of sulfasalazine therapy in a
patient with Crohns colitis.
Am.J. Gastroenterology 76, 374-376 (1981)
- 71 Price, A.B., Davies, D.R.:
Pseudomembranous colitis.
J.Clin.Pathol. 30, 1-12 (1977)
- 72 Price, A.B.
Pseudomembranous colitis.
S. 151 in: Wright (Hrsg.), Recent advances in

- gastrointestinal pathology.
Saunders, London-Philadelphia-Toronto (1980)
- 73 Rifkin, G.D., Fekety, F.R., Silva, J., Sack, R.B.:
Antibiotic induced colitis:
Implication of a toxin neutralized by clostridium
sordelii antitoxin.
Lancet 2, 1103-1106 (1977)
- 74 Rogers, T.R., Petou, M., Lucas, C., Chung, J.T.N.,
Barett, A.J.:
Spread of Clostridium difficile among patients
receiving non-absorbable antibiotics for gut
decontamination.
Brit.Med.J. 283, 408 (1981)
- 75 Rolfe, R.D., Helebion, S., Finegold, S.M.:
Bacterial interference between clostridium difficile
and normal faecal flora.
J.Infect.Dis. 143, 470-475 (1981)
- 76 Rolny, P., Järnerot, G., Möllby, R.:
Occurrence of Clostridium difficile toxin in
inflammatory bowel disease.
Scand.J.Gastroenterol. 18, 61-64 (1983)
- 77 Ruckdeschel, G., Danninger, M., Pfaller, P.:
Diagnostik und Epidemiologie von Clostridium difficile.
S. 397 in: Paul-Ehrlich-Gesellschaft
Loeschke/Adam (Hrsg.)
Antibiotika-assoziierte Kolitis und Staphylokokken-
Infektionen.
FAC 3-4 Fortschr. antimikr. antineoplast.Chemother.
Futuramed Verlag, München (1984)
- 78 Ryan, R.W., Kwasnik, J., Tilton, R.C.:
Rapid detection of Clostridium difficile toxin in
human feces.
J.Clin.Microbiol. 12, 776-779 (1983)
- 79 Saginur, R., Hawley, C.R., Bartlett, J.G.:
Colitis associated with metronidazole therapy.
J.Infect.Dis. 141, 772-774 (1980)

- 80 Seppälä, K., Hjelt, L., Sipponen, P.:
Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic-
associated colitis.
Scand.J.Gastroenterol. 16, 465-468 (1981)
- 81 Silva, J., Batts, D.H., Fekety, R., Plouffe, J.F.,
Rifkin, G.D., Baird, I.:
Treatment of *Clostridium difficile* colitis
and diarrhoea with vancomycin.
Am.J.Med. 71, 815-821 (1981)
- 82 Smith, L.D.S., King, F.Q.:
Occurrence of *Clostridium difficile* in infections
of man.
J.Bacteriol. 84, 65-67 (1962)
- 83 Snyder, M.L.:
The normal faecal flora of infants between two
weeks and one year of age.
J.Infect.Dis. 66, 1-16 (1940)
- 84 Stark, P.L., Lee, A., Personage, B.D.:
Colonization of the large bowel by *Clostridium*
difficile in healthy infants: quantitative study.
Infect. Immun. 35, 1032-1040 (1982)
- 85 Taylor, N.S., Thorne, G.M., Bartlett, J.G.:
Separation of an enterotoxin from the cytotoxin of
clostridium difficile.
Clin. Res. 28, 285 (1980)
- 86 Teasley, D.G., Gerding, D.N., Olson, M.M., Peterson,
L.R., Gebhard, R.L., Schwartz, M.J., Lee, J.T.:
Prospective randomized trial of metronidazole versus
vancomycin for *clostridium difficile*-associated diarrhoea
and colitis.
Lancet 2, 1043-1046 (1983)
- 87 Tedesco, F.J., Barton, R.W., Alpers, D.H.:
Clindamycin-associated colitis.
A prospective study.
Ann.Intern.Med. 81, 429-433 (1974)

- 88 Tedesco, F.J.:
Clindamycin-associated colitis. Review of the
clinical spectrum of 47 cases.
Am.J.Dig.Dis. 21, 26-32 (1976)
- 89 Tedesco, F.J., Markham, R., Gurwith, M., Christie, D.,
Bartlett, J.G.:
Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudo-
membranous colitis.
Lancet 2, 226-228 (1978)
- 90 Tedesco, F.J.:
Antibiotic-associated pseudomembranous colitis
with negative proctosigmoidoscopy examination.
Gastroenterology 77, 295-297 (1979)
- 91 Tedesco, F.J., Corless, J.G., Brownstein, R.E.:
Rectal sparing in antibiotic-associated
pseudomembranous colitis: A prospective study.
Gastroenterology 83, 1259-1260 (1982)
- 92 Thomson, G.:
Pseudomembranous colitis after treatment with
metronidazole.
Br.Med.J. 282, 864-866 (1981)
- 93 Thomson, C.M., Gilligan, P.H., Fisher, M.C., Long, S.S.:
Clostridium difficile cytotoxin in a pediatric
population.
Amer.J.Dis.Child 137, 271-274 (1983)
- 94 Trnka, Y.M., LaMont, J.T.:
Association of *clostridium difficile* toxin with
symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel
disease.
Gastroenterology 80, 693-696 (1981)
- 95 Varki, N.M., Aquino, T.I.:
Isolation of *Clostridium difficile* from hospitalized
patients without antibiotic-associated diarrhoea or
colitis.
J.Clin.Microbiol. 16, 659-662 (1982)
- 96 Viscidi, R.P., Bartlett, J.G.:
Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in
children.
Pediatrics 67, 381-386 (1981)

- 97 Viscidi, R.P., Willey, S., Bartlett, J.G.:
Isolation rates and toxigenic potential of
Clostridium difficile isolates from various patient
populations.
Gastroenterology 81, 5-9 (1981)
- 98 Wald, A., Mendelow, H.:
Non-antibiotic-associated pseudomembranous colitis
due to toxin-producing clostridia.
Ann.Intern.Med. 92, 798-799 (1980)
- 99 Walters, B.A.J., Roberts, R., Stafford, R.,
Seneviratne, E.:
Relapse of antibiotic associated colitis:
endogenous persistence of *Clostridium difficile*
during vancomycin therapy.
Gut. 24, 206-212 (1983)

Lebenslauf

=====

- Persönliche Daten: Jürgen Franz Adolf Tredup
geb. am 18. 12. 1957 in Bremen als Sohn des
Dr.med. Klaus Tredup und seiner Frau
Dr.med. Eva Tredup, geb. Scheppokat
deutsche Staatsangehörigkeit
evangelisch
- Schul- und
Ausbildung:
- 1964 - 1967 Grundschule in Bremerhaven
1967 - 1976 Altsprachliches Gymnasium
Wilhelm-Raabe-Schule in Bremerhaven
Mai 1976 Abitur
1977 - 1978 Ausbildung als Technischer
Assistent in der Medizin am
Hygiene-Institut im Klinikum der
Christian-Albrechts-Universität Kiel
1978 - 1984 Studium der Humanmedizin an den
Universitäten Mainz, Erlangen und
München (TU)
16. Oktober 1984 III. Staatsexamen
20. Oktober 1984 Approbation
25. Juli 1985 Tag der mündlichen Prüfung zur
Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin
- Grundwehrdienst: Juli 1976 -
Oktober 1977 Sanitäter bei der Luftwaffe
- Berufsausübung: seit 1. Januar 1985 Assistenzarzt in der
Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses
Garmisch-Partenkirchen

Herrn Professor Dr. Klaus Loeschke danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für unterstützende Anregungen und Kritik sowie für die Bereitschaft, mich jederzeit zu beraten.

Herrn Professor Dr. Gotthard Ruckdeschel und dessen Mitarbeitern danke ich für die Untersuchung der Stuhlproben.

München/Washington 1985

